

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 658**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 5/06 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2012 PCT/JP2012/056252**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO2012124649**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2012 E 12758328 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2687532**

54 Título: **Derivado de octahidrotienoquinolina novedoso, composición farmacéutica que comprende el derivado, y uso de los mismos**

30 Prioridad:
14.03.2011 JP 2011055154

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2017

73 Titular/es:
**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
19-48, Yoshino Matsumoto-shi
Nagano 399-8710, JP**

72 Inventor/es:
**NISHIMURA, TOSHIHIRO;
TERANISHI, HIROTAKA;
YOSHIDA, MASAOKO;
UENO, YASUNORI y
KASAI, KIYOSHI**

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 613 658 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de octahidrotienoquinolina novedoso, composición farmacéutica que comprende el derivado, y uso de los mismos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados de octahidrotienoquinolina novedosos, que exhiben actividades agonísticas del receptor D₂ de dopamina, composiciones farmacéuticas que los contienen, y sus usos.

10 La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que suele afectar a pacientes de edad avanzada, y el número de pacientes parkinsonianos está creciendo con el progresivo envejecimiento de la sociedad. La patogénesis de la enfermedad de Parkinson se caracteriza por un deterioro de la función motora coordinada tal como temblor de reposo, rigidez, acinesia, inestabilidad postural y similares. Se cree que la enfermedad de Parkinson resulta de la deficiencia de dopamina en el cuerpo estriado, que es causada por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Por esas razones, se utilizan agonistas de L-dopa o del receptor D₂ de dopamina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

15 La L-dopa es un precursor de la dopamina, y se metaboliza a dopamina, que ejerce su eficacia en el cerebro. Puesto que la L-dopa tiene una semivida en suero muy corta, la L-dopa se administra usualmente combinada con un inhibidor de descarboxilasa de L-aminoácido aromático periférico y/o un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa, que son los inhibidores de la enzima que metaboliza L-dopa.

20 Los agonistas de los receptores D₂ de dopamina ejercen un efecto anti-parkinsoniano estimulando directamente los receptores D₂ de dopamina del cuerpo estriado. Y, se sabe que los agonistas de receptores D₂ de dopamina son útiles para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas, la hiperprolactinemia o similares (por ejemplo, véase la Bibliografía no de patentes 1 ó 2).

25 Se conocen varios agonistas de receptores D₂ de dopamina ergóticos o no ergóticos como agonistas de receptores D₂ de dopamina (por ejemplo, véase la Bibliografía de patentes 1 a 3 sobre agonistas de receptores D₂ de dopamina ergóticos, y véase la Bibliografía de patentes 4 a 6 sobre agonistas de receptores D₂ de dopamina no ergóticos).

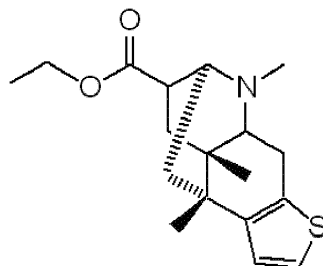
30 Los agonistas de receptores D₂ de dopamina no ergóticos tienen la desventaja de que la duración de la acción es más corta que la de los agonistas de receptores D₂ de dopamina ergóticos, ya que su semivida en suero es más corta que la de los agonistas de receptores D₂ de dopamina ergóticos (por ejemplo, véase la Bibliografía no de patentes 3). Y más, los agonistas de receptores D₂ de dopamina no ergóticos tienen problemas de efectos secundarios tales como la aparición repentina de sueño, somnolencia o similares.

35 Los agonistas de receptores D₂ de dopamina ergóticos muestran eficacia a largo plazo en comparación con los agonistas de receptores D₂ de dopamina no ergóticos. Sin embargo, recientemente se ha informado de que el riesgo de aparición de la enfermedad valvular cardíaca aumenta cuando se toman a largo plazo dosis altas de pergolida que era es un agonista de receptores D₂ de dopamina ergóticos típico. Por lo tanto, se requiere el seguimiento periódico de ecocardiografía y similares durante la administración de los agonistas de receptores D₂ de dopamina ergóticos. Puesto que se informó de que la enfermedad valvular cardíaca está causada por la estimulación del crecimiento de las células valvulares cardíacas por la actividad de estimulación del receptor 5-HT_{2B} como patogénesis de la enfermedad valvular cardíaca, se sugiere firmemente la relevancia de las enfermedades valvulares cardíacas y de la actividad de estimulación de 5-HT_{2B} receptor (por ejemplo, véase la Bibliografía no de patentes 4).

40 De acuerdo con ello, se espera que los agonistas del receptor D₂ de dopamina novedosos exhiban actividades agonísticas de receptores D₂ de dopamina potentes y duraderas con menos actividades estimuladoras del receptor 5-HT_{2B}.

Un compuesto representado por la fórmula:

[Quim. 1]



es conocido como 4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidrotieno[3,2g]quinolina (véase la Bibliografía no de patentes 5). Sin embargo, los efectos farmacológicos del compuesto no se describen en absoluto en la Bibliografía no de patentes 5.

El documento EP 0 250 179 describe análogos de ergolina como agonistas de dopamina D₂.

Lista de citas

Bibliografía de patentes

- Bibliografía de patentes 1: Patente de Estados Unidos Núm. 4.166.182
 Bibliografía de patentes 2: Patente de Estados Unidos Núm. 3.752.814
 Bibliografía de patentes 3: Patente de Estados Unidos Núm. 4.526.892
 Bibliografía de patentes 4: Patente de Estados Unidos Núm. 4.452.808
 Bibliografía de patentes 5: Patente de Estados Unidos Núm. 3.804.849
 Bibliografía de patentes 6: Patente de Estados Unidos Núm. 4.886.812

Bibliografía no de patente

- Bibliografía no de patentes 1: Happe, S. et al, "CNS Drugs", de 2004, vol. 18(1), págs. 27-36
 Bibliografía no de patentes 2: Crosignani, P. G. et al, "Eur. J. Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology", 2006, vol. 125, págs. 152-164
 Bibliografía no de patentes 3: Prikhojan, A. et al, "J. Neural Transm.", 2000, vol. 107, págs. 1159-1164
 Bibliografía no de patentes 4: Setola, V et al, "Mol. Pharmacol.", 2003, vol. 63, págs. 1223-1229
 Bibliografía no de patentes 5: Bosch, J. et al, "J. Heterocyclic Chem.", 1980, vol.17, págs. 745-747

Compendio de la invención

Objeto a resolver por la invención

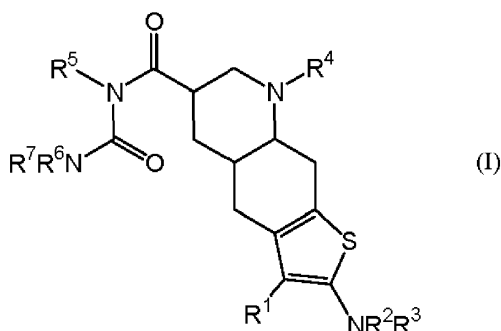
Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que tiene potentes actividades estimuladoras del receptor D₂ de dopamina, y más preferiblemente un compuesto que atenúe las actividades estimuladoras del receptor 5-HT_{2B}.

Medios para resolver el objeto

Los autores de la presente invención trabajaron diligentemente para conseguir el objeto anterior y encontraron, sorprendentemente, que los compuestos representados por la fórmula general (I) muestran actividades estimuladoras del receptor D₂ de dopamina muy potentes en comparación con las actividades estimuladoras del receptor 5-HT_{2B}. Basándose en estos hallazgos, se ha completado la presente invención.

Esto es, por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Quim. 2]



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
en donde

R¹ es uno cualquiera de los siguientes a) a d):

10

- a) un grupo ciano,
- b) un grupo carbamoilo,
- c) un grupo alcoxicarbonilo C₂-C₇, o
- d) un grupo carboxi;

15

R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo acilo C₁-C₇,
o un grupo alcoxi(C₂-C₇)carbonilo;
R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, o un grupo haloalquilo C₁-C₆;
R⁵ es uno cualquiera de los siguientes a) a j):

20

- a) un grupo alquilo C₁-C₆,
- b) un grupo haloalquilo C₁-C₆,
- c) un grupo cicloalquilo,
- d) un grupo cicloalquilo benzofusionado,
- e) un grupo cicloalquilalquilo C₁-C₆,
- f) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un
grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, y un grupo hidroxialquilo C₁-C₆,
- g) un grupo heteroarilalquilo C₁-C₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁-C₆ no está sustituido o
está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un
grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, y un grupo alcoxi C₁-C₆,
- h) un grupo alquenoilo C₂-C₆,
- i) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, o
- j) un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆;

35

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente uno cualquiera de los siguientes a) a k):

- a) un átomo de hidrógeno,
- b) un grupo alquilo C₁-C₆,
- c) un grupo haloalquilo C₁-C₆,
- d) un grupo heterocicloalquilo,
- e) un grupo heterocicloalquilalquilo C₁-C₆,
- f) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un
grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, y un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆,
- g) un grupo heteroarilalquilo C₁-C₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁-C₆ no está sustituido o
está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un
grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, y un grupo alcoxi C₁-C₆,
- h) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆,
- i) un grupo R¹²R¹³N-alquilo C₁-C₆,
- j) un grupo R¹²R¹³N-(alcoxi C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, o
- k) un grupo R¹²R¹³N-C(O)-alquilo C₁-C₆;

50

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, o R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico, en donde el grupo amino cíclico no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C₁-C₆; y R¹² y R¹³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ o un grupo arilo, o R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico, en donde el grupo amino cíclico no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C₁-C₆.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto representado por la fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como agente para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas o la hiperprolactinemia.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un agonista del receptor D₂ de dopamina que comprende un compuesto representado por la fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un agente farmacéutico que comprende (1) un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (2) al menos un fármaco anti-parkinsoniano seleccionado a partir de L-dopa, agonistas de receptores D₂ de dopamina, agentes anticolinérgicos, antagonistas de receptores A_{2A} de adenosina, antagonistas de receptores de NMDA, inhibidores de la monoamino oxidasa B, inhibidores de COMT, inhibidores de la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos, droxidopa, melevodopa, treo-dops, zonisamida e hidrocloreuro de amantadina.

Efectos de la invención

Los compuestos de la presente invención exhiben potentes actividades estimuladoras del receptor D₂ de dopamina. Por otra parte, los compuestos de la presente invención tienen un perfil de seguridad deseable, ya que los compuestos de la presente invención tienen actividades estimuladoras del receptor 5-HT_{2B} extremadamente leves. De acuerdo con ello, los compuestos de la presente invención son útiles como agente terapéutico o profiláctico para la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas o la hiperprolactinemia.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

En un compuesto representado por la fórmula general (I), los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se especifique lo contrario.

El término "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "grupo alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo de grupo y similares. Los grupos alquilo C₁-C₆ preferidos para R⁴ son un grupo alquilo C₁-C₃, y más preferiblemente un grupo metilo. Los grupos alquilo C₁-C₆ preferidos para R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son un grupo alquilo C₁-C₃, y más preferiblemente un grupo metilo o etilo.

El término "grupo haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o diferentes tal como un grupo fluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo y similares.

El término "grupo hidroxialquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo tal como un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxil-1,1-dimetilmetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un 2-hidroxil-2-metilpropilo, un grupo 3-hidroxipropilo y similares.

El término "grupo alcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo hexiloxi y similares.

El término "grupo alcoxi(C₂-C₇)carbonilo" se refiere a un grupo (alcoxi C₁-C₆)-C(O)- tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo sec-butoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo

pentiloxicarbonilo, un grupo hexiloxicarbonilo y similares.

5 El término "grupo acilo C₁-C₇" se refiere a un grupo formilo o un grupo representado por un (alquilo C₁-C₆)-C(O)- tal como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo pivaloilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo y similares.

El término "grupo cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 7 miembros tal como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo cicloheptilo.

10 El término "grupo cicloalquilo benzofusionado" se refiere a un grupo cicloalquilo fusionado con un anillo de benceno tal como un grupo indan-1-ilo, un grupo indan-2-ilo, un grupo tetrahidronaftalen-1-ilo y similares.

15 El término "grupo heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene -NH-, -O- o -S- como miembro del anillo y está unido a través de un átomo de carbono. Los ejemplos de los grupos heterocicloalquilo incluyen un grupo azetidín-3-ilo, un grupo tetrahydrofurilo, un grupo tetrahydrotienilo, un grupo tetrahidropirranilo, un grupo pirrolidín-2-ilo, un grupo pirrolidín-3-ilo, un grupo piperidín-2-ilo, un grupo piperidín-3-ilo, un grupo piperidín-4-ilo y similares.

20 El grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C₁-C₆ tales como un grupo 1-metilazetidín-3-ilo, un grupo 1-metilpirrolidín-3-ilo, un grupo 1-metilpiperidín-4-ilo, un grupo 1-metil-piperidín-3-ilo y similares.

25 El término "grupo cicloalquilalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo ciclohexilmetilo y similares, preferiblemente un grupo ciclopropilmetilo.

El término "grupo heterocicloalquilalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo 1-metilazetidín-3-ilmetilo, un grupo 1-metilpiperidín-4-ilmetilo y similares.

30 El término "grupo arilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₀ tal como un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo, preferiblemente un grupo fenilo.

35 El término "grupo heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1 a 5 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de oxígeno, nitrógeno y azufre, o un heterociclo aromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1 a 9 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, con la condición de que dichos heterociclos no incluyen átomos de oxígeno y/o átomos de azufre adyacentes. Los ejemplos de los grupos heteroarilo aromáticos monocíclicos incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo y similares, preferiblemente tienilo, imidazolilo, tiazolilo o piridilo. Los ejemplos de los grupos heteroarilo bicíclicos aromáticos incluyen indazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo y similares. Los heterociclos incluyen todos los isómeros posicionales tales como 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo.

45 El término "grupo aralquilo" se refiere a un grupo arilalquilo C₁-C₆ tal como un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo naftilmetilo y similares. Los grupos aralquilo preferidos para R⁵, R⁶ y R⁷ son un grupo fenilalquilo C₁-C₆, y más preferiblemente un grupo bencilo o fenetilo.

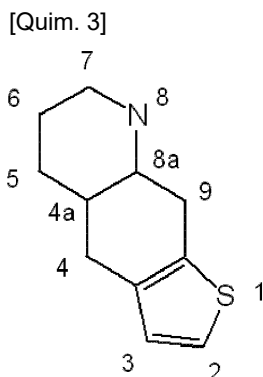
50 El término "grupo heteroarilalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo 2-piridilmetilo, un grupo 3-piridilmetilo, un grupo 4-piridilmetilo, un grupo 2-piridiletilo, un grupo 3-piridiletilo, un grupo 4-piridiletilo, un grupo 2-tienilmetilo, un grupo imidazol-1-ilmetilo, un grupo 2-imidazol-3-ilmetilo, un grupo 2-imidazol-1-il-etilo, un grupo 3-imidazol-1-ilpropilo, un grupo 2-tiazolilmetilo y similares.

55 El término "grupo alqueno C₂-C₆" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como CH₂=CHCH₂-, CH₂=CHCH₂CH₂-, CH₃CH=CHCH₂- y similares.

El término "grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆" incluye un grupo 2-metoxietilo, un grupo 3-metoxipropilo, un grupo 2-etoxietilo, un grupo 3-etoxipropilo y similares.

60 El término "grupo amino cíclico" se refiere a una amina cíclica saturada de 5 a 7 miembros que puede contener -NH-, -O- o -S- como miembro del anillo. Los ejemplos de los grupos amino cíclicos incluyen un grupo 1-pirrolidilo, un grupo piperidínilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo [1,4]diazepan-1-ilo y similares.

La numeración de los átomos del anillo del compuesto representado por la fórmula general (I) se proporciona a continuación:



5

En un nombre químico en la presente descripción, las marcas "*" significan la configuración relativa del átomo de carbono asimétrico. Por ejemplo, 1-[[[(4aR*,6R*,8aR*)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-1-butil-3-[2-(dimetilamino)etil]urea (Compuesto 1-24) significa que los átomos de carbono asimétricos en 4a, 6 y 8 posiciones son configuraciones relativas.

10

En el caso en el que un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención contiene uno o más átomos de carbono asimétricos, todos los estereoisómeros en la configuración R o S en cada uno de los carbonos asimétricos y de su mezcla se contemplan dentro del alcance de la presente invención. En tales casos, los compuestos racémicos, las mezclas racémicas, las soluciones sólidas racémicas, los enantiómeros individuales y las mezclas de diastereómeros también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. En el caso en el que un compuesto representado por la fórmula general (I) tiene isómeros geométricos, los isómeros geométricos también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. En el caso en el que un compuesto representado por la fórmula general (I) tiene atropisómeros, todos los atropisómeros también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluye un solvato con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como agua, etanol y similares.

15

20

Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención pueden existir en forma de sales. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido glutámico, ácido aspártico y similares; sales alcalinas formadas con bases inorgánicas tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y similares; sales alcalinas formadas con bases orgánicas tales como trietilamina, piperidina, morfolina, lisina y similares.

25

30

En una realización de un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención, preferiblemente, R¹ es un grupo ciano; R² y R³ son preferiblemente un átomo de hidrógeno; R⁴ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un C₁₋₆ grupo alquilsililo, e incluso más preferiblemente un grupo metilo; R⁵ es preferiblemente uno cualquiera de los siguientes a) a h):

35

40

45

50

- a) un grupo alquilo C₁₋₆,
- b) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
- c) un grupo cicloalquilalquilo C₁₋₆,
- d) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo haloalquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo hidroxialquilo C₁₋₆,
- e) un grupo heteroarilalquilo C₁₋₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo haloalquilo C₁₋₆, y un grupo alcoxi C₁₋₆,
- f) un grupo alquenilo C₂₋₆,
- g) un grupo alcoxi(C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, o

h) un grupo $R^{10}R^{11}N$ -alquilo C_1-C_6 ;

más preferiblemente R^5 es uno cualquiera de los siguientes a) a f):

- 5 a) un grupo alquilo C_1-C_6 ,
 b) un grupo cicloalquilalquilo C_1-C_6 ,
 c) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5
 10 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un
 grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 y un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 ,
 d) un grupo heteroarilalquilo C_1-C_6 , en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C_1-C_6 no está sustituido o
 está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un
 grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , y un grupo alcoxi C_1-C_6 ,
 e) un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 , o
 f) un grupo $R^{10}R^{11}N$ -alquilo C_1-C_6 ;

15

incluso más preferiblemente R^5 es uno cualquiera de los siguientes a) a d):

- a) un grupo alquilo C_1-C_6 ,
 b) un grupo cicloalquilalquilo C_1-C_6 ,
 20 c) un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 , o
 d) un grupo $R^{10}R^{11}N$ -alquilo C_1-C_6 ;

20

R^6 es preferiblemente un átomo de hidrógeno,

R^7 es preferiblemente uno cualquiera de los siguientes a) a i):

25

- a) un grupo alquilo C_1-C_6 ,
 b) un grupo haloalquilo C_1-C_6 ,
 c) un grupo heterocicloalquilalquilo C_1-C_6 ,
 d) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5
 30 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un
 grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , y un grupo $R^{10}R^{11}N$ -alquilo C_1-C_6 ,
 e) un grupo heteroarilalquilo C_1-C_6 , en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C_1-C_6 no está sustituido o
 está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un
 grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , y un grupo alcoxi C_1-C_6 ,
 35 f) un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 ,
 g) un grupo $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_1-C_6 ,
 h) un grupo $R^{12}R^{13}N$ -(alcoxi C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , o
 i) un grupo $R^{12}R^{13}N-C(O)$ -alquilo C_1-C_6 ;

30

35

40 más preferiblemente R^7 es uno cualquiera de los siguientes a) a f):

- a) un grupo alquilo C_1-C_6 ,
 b) un grupo haloalquilo C_1-C_6 ,
 c) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5
 45 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un
 grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , y un grupo $R^{10}R^{11}N$ -alquilo C_1-C_6 ,
 d) un grupo heteroarilalquilo C_1-C_6 , en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C_1-C_6 no está sustituido o
 está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un
 grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 y un grupo alcoxi C_1-C_6 ,
 50 e) un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 , o
 f) un grupo $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_1-C_6 ;

50

incluso más preferiblemente R^7 es uno cualquiera de los siguientes a) a d):

- 55 a) un grupo alquilo C_1-C_6 ,
 b) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5
 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un
 grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , y un grupo $R^{10}R^{11}N$ -alquilo C_1-C_6 ,
 c) un grupo heteroarilalquilo C_1-C_6 , en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C_1-C_6 no está sustituido o
 60 está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un
 grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 y un grupo alcoxi C_1-C_6 , o
 d) un grupo $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_1-C_6 ;

60

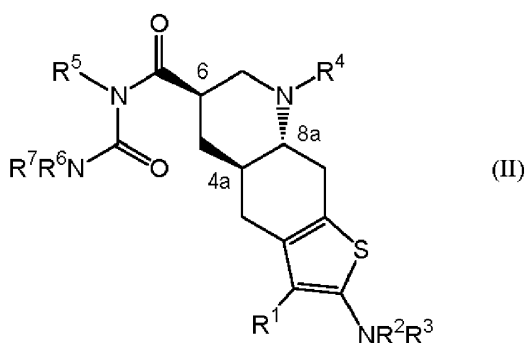
especialmente preferiblemente R^7 es uno cualquiera de los siguientes a) a b):

- a) un grupo alquilo C₁-C₆, o
- b) R¹²R¹³N-alquilo C₁-C₆; y

preferiblemente, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, independientemente, un grupo alquilo C₁-C₆, o R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico, en donde el grupo amino cíclico no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C₁-C₆; o preferiblemente R¹² y R¹³ son cada uno, independientemente, un grupo alquilo C₁-C₆, o R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico, en donde el grupo amino cíclico no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C₁-C₆.

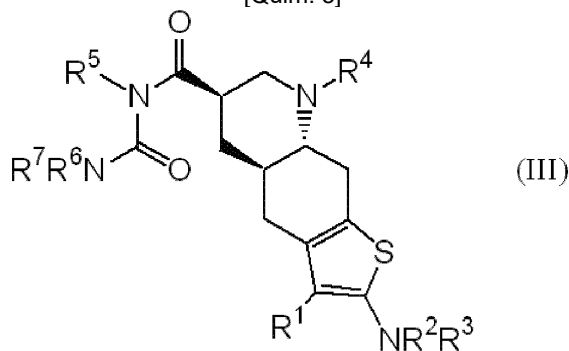
En una realización de un compuesto representado por la fórmula general (I), un compuesto representado por la fórmula general (I) es preferiblemente una fórmula general (II), en donde

[Quim. 4]



y la configuración en las posiciones 4a, 6 y 8a del anillo de quinolina de 4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolina está representado por la configuración relativa, más preferiblemente un compuesto representado por la fórmula general (I) es una fórmula general (III), en donde

[Quim. 5]



y la configuración en las posiciones 4a, 6 y 8 del anillo de quinolina de 4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolina está representado por la configuración absoluta.

En una realización preferible de la presente invención, R¹ es un grupo ciano.

En una realización más preferible de la presente invención, R¹ es un grupo ciano; y R² y R³ son un átomo de hidrógeno.

En una realización aún más preferible de la presente invención, R¹ es un grupo ciano; R² y R³ son un átomo de hidrógeno; y R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆.

En una realización aún más preferible de la presente invención,

R¹ es un grupo ciano;
 R² y R³ son un átomo de hidrógeno;
 R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
 R⁶ es un átomo de hidrógeno; y
 R⁷ es uno cualquiera de los siguientes a) a i):

- 5
- a) un grupo alquilo C₁-C₆,
 b) un grupo haloalquilo C₁-C₆,
 c) un grupo heterocicloalquilalquilo C₁-C₆,
 10 d) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆,
 e) un grupo heteroarilalquilo C₁-C₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁-C₆ no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un
 15 grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, y un grupo alcoxi C₁-C₆,
 f) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆,
 g) un grupo R¹²R¹³N-alquilo C₁-C₆,
 h) un grupo R¹²R¹³N-(alcoxi C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, o
 i) un grupo R¹²R¹³N-C(O)-alquilo C₁-C₆.

20 En una realización aún más preferible de la presente invención,

R¹ es un grupo ciano;
 R² y R³ son un átomo de hidrógeno;
 R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
 R⁵ es uno cualquiera de los siguientes a) a h):

- 25
- a) un grupo alquilo C₁-C₆,
 b) un grupo haloalquilo C₁-C₆,
 c) un grupo cicloalquilalquilo C₁-C₆,
 30 d) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxialquilo C₁-C₆,
 e) un grupo heteroarilalquilo C₁-C₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁-C₆ no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un
 35 grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆,
 f) un grupo alquenilo C₂-C₆,
 g) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, o
 h) un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆;

40 R⁶ es un átomo de hidrógeno; y
 R⁷ es uno cualquiera de los siguientes a) a i):

- 45
- a) un grupo alquilo C₁-C₆,
 b) un grupo haloalquilo C₁-C₆,
 c) un grupo heterocicloalquilalquilo C₁-C₆,
 d) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un
 grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆,
 50 e) un grupo heteroarilalquilo C₁-C₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁-C₆ no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un
 grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆,
 f) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆,
 g) un grupo R¹²R¹³N-alquilo C₁-C₆,
 h) un grupo R¹²R¹³N-(alcoxi C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, o
 55 i) un grupo R¹²R¹³N-C(O)-alquilo C₁-C₆.

En una realización aún más preferible de la presente invención,

60 R¹ es un grupo ciano;
 R² y R³ son un átomo de hidrógeno;
 R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
 R⁵ es uno cualquiera de los siguientes a) a h):

- a) un grupo alquilo C₁-C₆,

- b) un grupo haloalquilo C₁-C₆,
 c) un grupo cicloalquilalquilo C₁-C₆,
 d) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxialquilo C₁-C₆,
 e) un grupo heteroarilalquilo C₁-C₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁-C₆ no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆,
 f) un grupo alquenilo C₂-C₆,
 g) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, o
 h) un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆;

R⁶ es un átomo de hidrógeno; y
 R⁷ es uno cualquiera de los siguientes a) a f):

- a) un grupo alquilo C₁-C₆,
 b) un grupo haloalquilo C₁-C₆,
 c) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆,
 d) un grupo heteroarilalquilo C₁-C₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁-C₆ no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆,
 e) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, o
 f) un grupo R¹²R¹³N-alquilo C₁-C₆.

En una realización aún más preferible de la presente invención,

R¹ es un grupo ciano;
 R² y R³ son un átomo de hidrógeno;
 R⁴ es un grupo metilo;
 R⁵ es uno cualquiera de los siguientes a) a f):

- a) un grupo alquilo C₁-C₆,
 b) un grupo cicloalquilalquilo C₁-C₆,
 c) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxialquilo C₁-C₆,
 d) un grupo heteroarilalquilo C₁-C₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁-C₆ no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆,
 e) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, o
 f) un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆;

R⁶ es un átomo de hidrógeno; y
 R⁷ es uno cualquiera de los siguientes a) a d):

- a) un grupo alquilo C₁-C₆,
 b) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆,
 c) un grupo heteroarilalquilo C₁-C₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁-C₆ no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆, o
 d) un grupo R¹²R¹³N-alquilo C₁-C₆.

En una realización aún más preferible de la presente invención,

R¹ es un grupo ciano;
 R² y R³ son un átomo de hidrógeno;
 R⁴ es un grupo metilo;
 R⁵ es uno cualquiera de los siguientes a) a d):

- a) un grupo alquilo C₁-C₆,
 b) un grupo cicloalquilalquilo C₁-C₆,
 c) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, o

d) un grupo $R^{10}R^{11}N$ -alquilo C_1-C_6 ;

R^6 es un átomo de hidrógeno, y

R^7 es uno cualquiera de los siguientes a) a b):

5

a) un grupo alquilo C_1-C_6 , o

b) un grupo $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_1-C_6 .

Los ejemplos específicos de realizaciones preferidas de la presente invención son compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

10

1- $\{[(4aR, 6R, 8aR)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea (Compuesto 1-1);

15

1- $\{[(4aR, 6R, 8aR)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-1-butir-3-[2-(dietilamino)etil]urea (Compuesto 1-3);

1- $\{[(4aR, 6R, 8aR)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-3-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]-1-etilurea (Compuesto 1-4);

20

1- $\{[(4aR, 6R, 8aR)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-3-etil-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea (Compuesto 1-6);

1- $\{[(4aR^*, 6R^*, 8aR^*)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-1-butir-3-[2-(dimetilamino)etil]urea (Compuesto 1-24);

25

1- $\{[(4aR^*, 6R^*, 8aR^*)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-(2-feniletil)urea (Compuesto 1-30);

1- $\{[(4aR^*, 6R^*, 8aR^*)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-(3-metilbutil)urea (Compuesto 1-43);

30

1- $\{[(4aR^*, 6R^*, 8aR^*)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-1-butir-3-[2-(piperidin-1-il)etil]urea (Compuesto 1-46);

1- $\{[(4aR^*, 6R^*, 8aR^*)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-(2,2-dimetilpropil)urea (Compuesto 1-56);

1- $\{[(4aR, 6R, 8aR)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-3-[1-(2S)-1-(dimetilamino)propan-2-il]-1-etilurea (Compuesto 1-57);

35

1- $\{[(4aR^*, 6R^*, 8aR^*)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-3-[2-(dimetilamino)-2-metilpropil]-1-propilurea (Compuesto 1-82);

1- $\{[(4aR^*, 6R^*, 8aR^*)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-3-[2-(dimetilamino)-2-etilbutil]-1-etilurea (Compuesto 1-84);

1- $\{[(4aR, 6R, 8aR)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-1-(ciclopropilmetil)-3-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]urea (Compuesto 1-104);

40

1- $\{[(4aR, 6R, 8aR)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-3-[2-(dietilamino)etil]-1-etilurea (Compuesto 1-105);

1- $\{[(4aR, 6R, 8aR)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-3-[1-(dimetilamino)-2-metil-2-il]-1-etilurea (Compuesto 1-106);

1- $\{[(4aR, 6R, 8aR)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-3-[2-(dimetilamino)-2-etilbutil]-1-etilurea (Compuesto 1-107);

45

1- $\{[(4aR, 6R, 8aR)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-etilurea (Compuesto 1-108); y

1- $\{[(4aR, 6R, 8aR)$ -2-amino-3-ciano-8-metil-4H, 4aH, 5H, 6H, 7H, 8H, 8aH, 9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil}-1-(ciclopropilmetil)-3-[2-(dimetilamino)etil]urea (Compuesto 1-109),

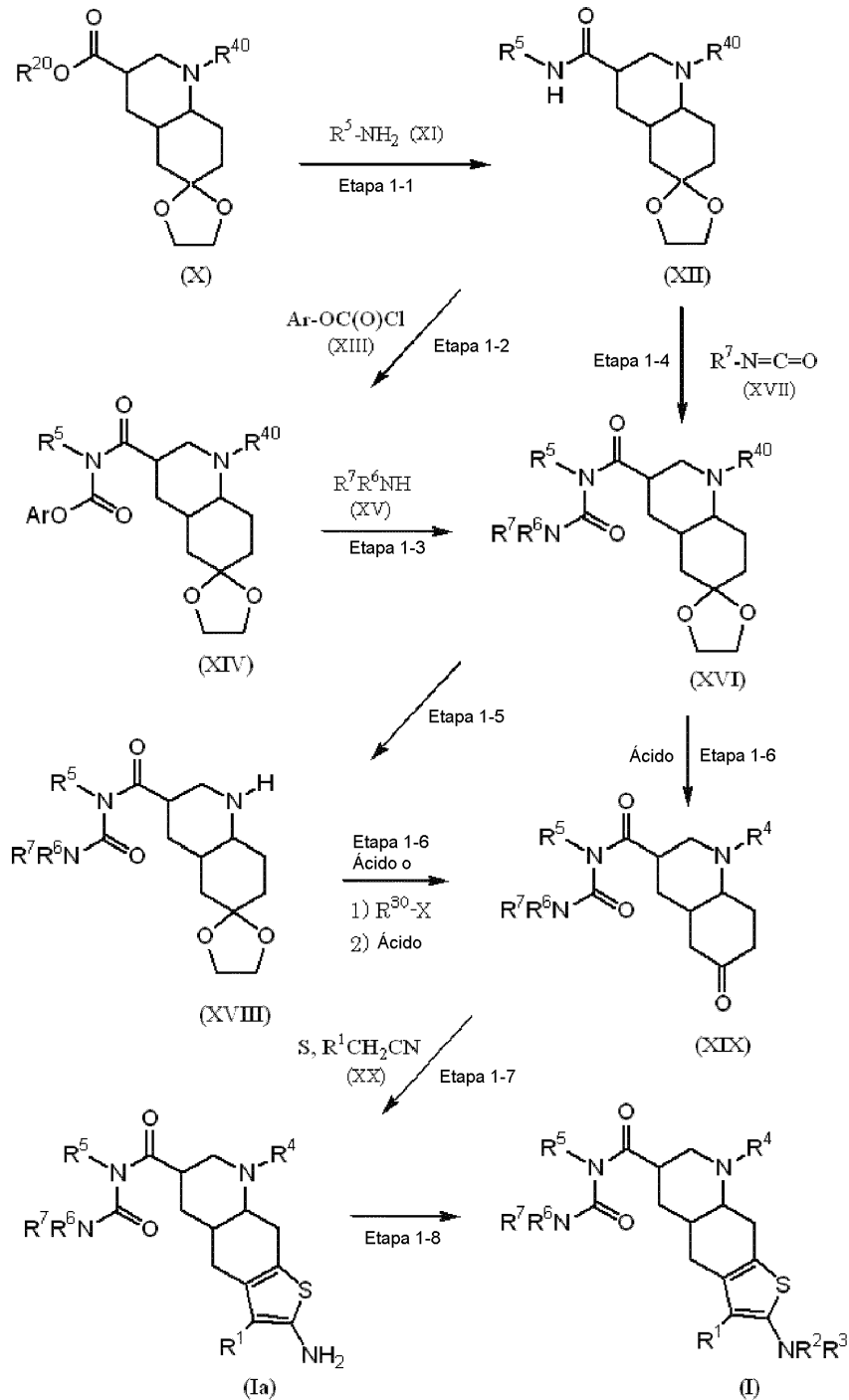
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50

Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención se pueden preparar por medio de los métodos ilustrados en los esquemas 1 y 2.

[Quim. 6]

Esquema 1



- 5 En la fórmula, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y R^{20} es un grupo alquilo C_1-C_6 , R^{30} es un grupo haloalquilo C_1-C_6 , X representa un grupo saliente tal como un átomo de yodo, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o similar, R^{40} es un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo bencilo, Ar representa un grupo arilo tal como un grupo fenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 4-nitrofenilo o similares.

10 Etapa 1-1

Se puede preparar un derivado de ácido carboxílico mediante hidrólisis alcalina de un derivado de éster (X) en un disolvente adecuado. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción, se pueden ilustrar, por ejemplo, metanol,

5 etanol, agua, tetrahidrofurano, una mezcla disolvente de los mismos y similares. En cuanto a la base, se pueden ilustrar, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, el tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 24 horas, variando en función de las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

10 Un derivado de amida (XII) se puede preparar condensando un derivado ácido carboxílico con la amina (XI) en presencia de un reactivo de condensación en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente inerte, se pueden ilustrar, por ejemplo, acetonitrilo, N, N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, una mezcla disolvente de los mismos y similares. En cuanto al reactivo de condensación, se pueden ilustrar, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, difenilfosforil-azida, hidrocioruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-metilmorfolinio y similares. La temperatura de reacción es usualmente de -20°C a 100°C, el tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 24 horas, variando en función en las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

15 Alternativamente, el derivado de amida (XII) también se puede preparar por conversión de un ácido carboxílico en sus derivados reactivos (por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, un anhídrido de ácido mixto, un éster de benzotriazol-1-ilo, un éster de 4-nitrofenilo, un éster de 2,5-dioxopirrolidina y similares) de acuerdo con métodos convencionales, seguido de la condensación con la amina (XI) o sal del mismo en un disolvente adecuado en presencia o ausencia de una base. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción de condensación, se pueden ilustrar, por ejemplo, acetonitrilo, N, N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, una mezcla disolvente de los mismos y similares. En cuanto a la base, se pueden ilustrar, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina y similares. La temperatura de reacción es usualmente de -20°C a temperatura de reflujo, el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 24 horas, variando en función de las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

20 Alternativamente, el derivado de amida (XII) también puede prepararse por irradiación de microondas a una mezcla del derivado éster (X) y la amina (XI) en un disolvente adecuado. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción, se pueden ilustrar, por ejemplo, etanol, 2-propanol, una mezcla disolvente de los mismos y similares. La temperatura de reacción es usualmente a 100°C a 250°C, el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 24 horas, variando en función en las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

Etapa 1-2

35 Se puede preparar un derivado arilcarbamato (XIV) permitiendo que un derivado de amida (XII) reaccione con un cloroformiato de arilo (XIII) en un disolvente inerte en presencia de una base. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, se puede ilustrar, por ejemplo, tetrahidrofurano y similares. En cuanto a la base, se pueden ilustrar, por ejemplo, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de litio, terc-butóxido de potasio y similares. La temperatura de reacción es usualmente a -78°C a 50°C, el tiempo de reacción es normalmente de 15 minutos a 24 horas, variando en función de las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

Etapa 1-3

45 Se puede preparar un derivado de acilurea (XVI) permitiendo que un derivado aril carbamato (XIV) reaccione con la amina (XV) o sal del mismo en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, se pueden utilizar, por ejemplo, 2-propanol, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, 1,4-dioxano, una mezcla disolvente de los mismos y similares. En cuanto a la base, se pueden ilustrar, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a 150°C, el tiempo de reacción es normalmente de 15 minutos a 24 horas, variando en función en las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

Etapa 1-4

55 Se puede preparar un derivado de acilurea (XVI) permitiendo que un derivado de amida (XII) reaccione con isocianato (XVII) en un disolvente inerte con un catalizador metálico en presencia o ausencia de ligando. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, se pueden utilizar, por ejemplo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tolueno, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, una mezcla disolvente de los mismos y similares. Como catalizador metálico, se pueden ilustrar, por ejemplo, cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (I) yoduro de cobre (I) y similares. En cuanto al ligando, se pueden ilustrar, por ejemplo, trifenilfosfina, tri-paratolilfosfina y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a 120°C, el tiempo de reacción es usualmente de 15 minutos a 24 horas, variando en función en las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

Etapa 1-5

Se puede preparar un derivado de octahidro-1H-quinolina (XVIII) eliminando un grupo bencilo de un derivado de acilurea (XVI) en donde R^{40} es un grupo bencilo en un disolvente adecuado en una atmósfera de hidrógeno en presencia de catalizador metálico. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción, se pueden ilustrar, por ejemplo, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano y similares. Como catalizador metálico, se pueden ilustrar, por ejemplo, paladio-carbono, dióxido de platino y similares. La temperatura de reacción es usualmente de la temperatura ambiente a 80°C, el tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 12 horas, variando en función en las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

Etapa 1-6

Se puede preparar un derivado de 6-oxodecaquinolina (XIX) en donde R^4 es un grupo alquilo C_1-C_6 y un derivado de 6-oxodecaquinolina (XIX) en donde R^4 es un átomo de hidrógeno mediante hidrólisis ácida de un derivado cetal (XVI) en donde R^{40} es un grupo alquilo C_1-C_6 y un derivado de cetal (XVIII) en un disolvente adecuado. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción, se pueden utilizar, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo, agua, una mezcla disolvente de los mismos y similares. En cuanto al ácido, se pueden ilustrar, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y similares. La temperatura de reacción es usualmente de -50°C a 100°C, el tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 24 horas, variando en función de las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

Alternativamente, se puede preparar una 6-oxodecaquinolina (XIX) en donde R^4 es un grupo haloalquilo C_1-C_6 permitiendo que un derivado cetal (XVIII) reaccione con un reactivo de alquilación ($R^{30}-X$) en un disolvente inerte en presencia de una base, y a continuación hidrolizando el anillo cetal mediante el mismo método que se ha definido anteriormente. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción de alquilación, se pueden ilustrar, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetoxietano, 1,4-dioxano, cloruro de metileno y similares. En cuanto a la base, se pueden ilustrar, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 24 horas, variando en función de las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

Etapa 1-7

Se puede preparar un derivado de octahidrotienoquinolina (Ia) permitiendo que un derivado de 6-oxodecaquinolina (XIX) reaccione con el compuesto (XX) y azufre en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, se pueden ilustrar, por ejemplo, etanol, metanol, 1,4-dioxano y similares. En cuanto a la base, se pueden ilustrar, por ejemplo, morfolina, piperidina, trietilamina y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, el tiempo de reacción es usualmente de 15 minutos a 24 horas, variando en función de las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

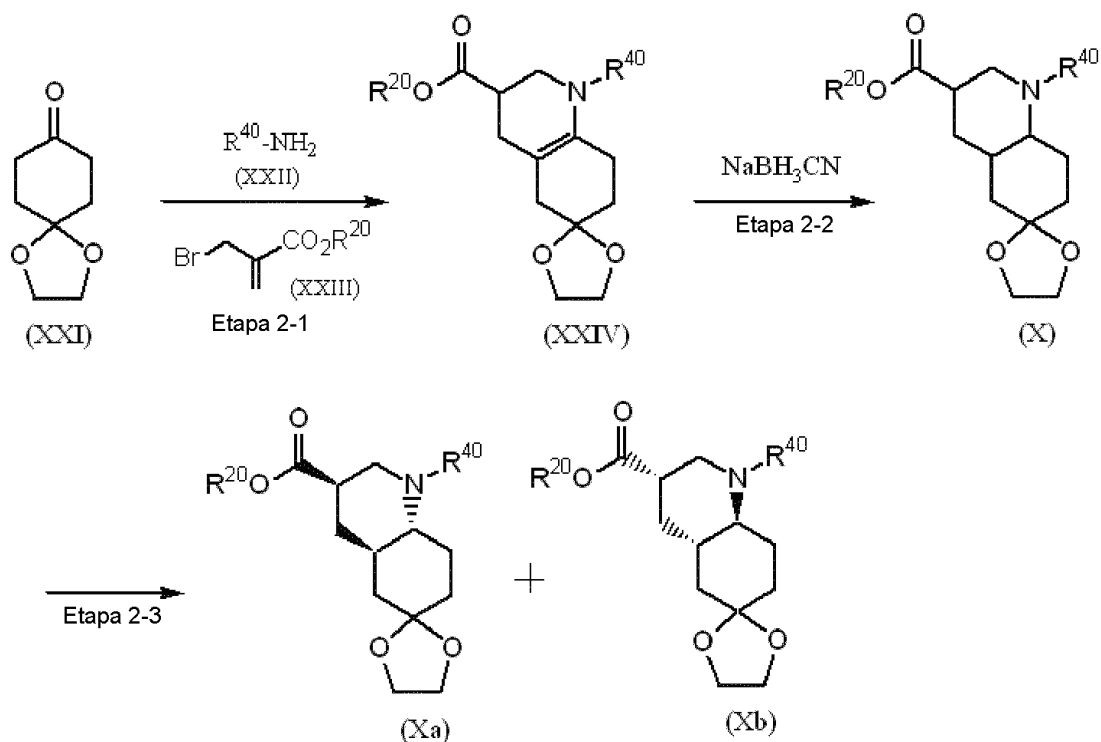
Etapa 1-8

Se puede preparar un derivado de acilamida (I) permitiendo que un derivado octahidrotienoquinolina (Ia) reaccione con un reactivo de acilación en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, se pueden utilizar, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, benceno y similares. En cuanto al reactivo de acilación, se pueden ilustrar por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, un anhídrido de ácido mixto y similares puede ser ilustrado. En cuanto a la base, se pueden ilustrar, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina y similares. La temperatura de reacción es usualmente de 0°C a la temperatura de reflujo, el tiempo de reacción es usualmente de 15 minutos a 24 horas, variando en función de las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

Alternativamente, se puede preparar un derivado de octahidrotienoquinolina (I) en donde R^2 es un átomo de hidrógeno y R^3 es un grupo alcoxicarbonilo $R_{2,7}$ permitiendo que un derivado de octahidrotienoquinolina (Ia) reaccione con 1,1'-carbonyldiimidazol en un disolvente inerte, y a continuación reaccione con un alcohol C_1-C_6 . En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, se pueden ilustrar, por ejemplo, cloruro de metileno y similares. La temperatura de reacción es usualmente de -20°C a 60°C, el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 48 horas, variando en función en las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

[Quim. 7]

Esquema 2



En la fórmula, R^{20} y R^{40} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5 Etapa 2-1

El compuesto (XXIV) se puede preparar llevando a cabo la reacción de acoplamiento de monoetilacetal de 1,4-ciclohexanodiona (XXI), la amina (XXII) y éster de ácido 2-(bromometil)acrílico (XXIII) en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente inerte utilizado en la reacción, se pueden ilustrar, por ejemplo, tolueno, benceno y similares. La temperatura de reacción es usualmente de -50°C a la temperatura de reflujo, el tiempo de reacción es usualmente de 1 hora a 24 horas, variando en función de las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

15 Etapa 2-2

El compuesto (X) se puede preparar mediante reducción de un compuesto (XXIV) en un disolvente adecuado en presencia de un ácido utilizando un reactivo reductor tal como cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o similares. En cuanto al disolvente utilizado en la reacción, se pueden ilustrar, por ejemplo, tetrahidrofurano, metanol, etanol, acetato de etilo, 1,4-dioxano, una mezcla disolvente de los mismos y similares. En cuanto al ácido, se pueden ilustrar, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido acético y similares. La temperatura de reacción es usualmente de -50°C a 50°C , el tiempo de reacción es generalmente de 10 a 12 horas minutos, variando en función en las sustancias de partida empleadas, el disolvente, la temperatura de reacción y similares.

25 Etapa 2-3

Los compuestos ópticamente activos (Xa) y (Xb) se pueden preparar permitiendo que el compuesto (X) se separe por medio de resolución óptica mediante cristalización tal como cristalización preferencial, formación de sal diastereomérica, formación de complejos de inclusión, enriquecimiento preferencial y similares, resolución óptica enzimática o resolución óptica directa mediante cromatografía en columna quiral.

En cuanto a la columna quiral utilizada en la resolución óptica directa de la cromatografía en columna quiral, se pueden ilustrar, por ejemplo, una columna AY-H, una columna AD-H, una columna IA CHIRALPAK (marca registrada de Daicel Chemical Industries) y similares. En cuanto al disolvente de elución, se pueden ilustrar hexano, metanol, etanol, 2-propanol, dietilamina, una mezcla disolvente de los mismos y similares. La velocidad de flujo de elución es

de 0,5 ml/min a 10 ml/min. La temperatura de elución es usualmente a 10°C a 60°C, y la longitud de onda de detección es de 200 nm a 270 nm.

5 Los esquemas anteriormente mencionados son ilustrativos para preparar compuestos de la presente invención y los intermedios sintéticos de los mismos. Los expertos normales en la técnica apreciarán que se pueden realizar diversos cambios o modificaciones de los esquemas anteriormente mencionados sin apartarse del alcance de la invención.

10 Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención y los productos intermedios para preparar los compuestos de la presente invención pueden aislarse o purificarse, si se requiere, de acuerdo con técnicas de aislamiento o de purificación convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica del campo pertinente, tales como extracción con disolvente, cristalización, recristalización, cromatografía, cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa o similares.

15 Los compuestos de la presente invención preparados en los esquemas anteriormente mencionados exhiben excelentes actividades estimuladoras del receptor D₂ de dopamina, y en consecuencia son útiles como agente de tratamiento o profiláctico para las diversas enfermedades mediadas por el receptor D₂ de dopamina. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles como agente de tratamiento o profiláctico, por ejemplo para la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, la hiperprolactinemia o similares, especialmente
20 útiles como agente de tratamiento o de prevención por ejemplo para la enfermedad de Parkinson.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar, si fuera necesario, combinados con otros fármacos anti-parkinsonianos. En cuanto a los otros fármacos anti-parkinsonianos se incluyen, por ejemplo, L-dopa; agonistas de receptores D₂ de dopamina, tales como cabergolina, bromocriptina mesilato, tergurida, hidrocloreuro de talipexol, hidrocloreuro de ropinirol, mesilato de pergolida, hidrocloreuro de pramipexol, rotigotina, apomorfina y similares; agentes anticolinérgicos tales como profenamina, hidrocloreuro de trihexifenidilo, hidrocloreuro de mazaticol, piperideno, hidrocloreuro de piroheptina, hidrocloreuro de metixeno y similares; antagonistas de receptores A_{2A} de adenosina tales como istradefilina y similares; antagonistas de receptores de NMDA tales como budipina y similares; inhibidores de monoamino oxidasa B, tales como hidrocloreuro de selegilina, mesilato de rasagilina, mesilato de safinamida y similares; inhibidores de COMT tales como entacapona y similares; inhibidores L-aminoácido descarboxilasa aromáticos tales como carbidopa, benserazida y similares; droxidopa, melevodopa, treo-dops; zonisamida; hidrocloreuro de amantadina y similares.

35 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo se pueden administrar en diversas formas de dosificación dependiendo de sus usos. Las formas de dosificación ilustrativas incluyen polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, inyecciones, líquidos, pomadas, supositorios, cataplasmas y similares, que se administran por vía oral o parenteral.

40 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden formular mediante el uso de un compuesto representado por la fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un aditivo farmacéutico. Estas composiciones farmacéuticas se pueden formular mediante mezcla, dilución o disolución con aditivos farmacéuticos apropiados tales como excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tampones, agentes de tonicidad, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y similares, de acuerdo a un procedimiento de formulación convencional dependiendo de sus formas de dosificación.

50 La dosificación de un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se determina apropiadamente dependiendo de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente individual, la gravedad de la enfermedad, la afección a tratar y similares, que se encuentra aproximadamente dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg por día por ser humano adulto, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 30 mg, en el caso de la administración oral, y aproximadamente dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por día por ser humano adulto, preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 10 mg, en el caso de la administración
55 parenteral. Las dosis se pueden administrar en dosis únicas o divididas, por ejemplo de una a varias veces al día.

60 Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y otros fármacos anti-parkinsonianos se puede administrar en forma de una sola composición farmacéutica que comprende todos los ingredientes activos, o en forma de composiciones farmacéuticas separadas cada una de las cuales comprende un solo ingrediente activo. Cuando se utilizan las composiciones farmacéuticas formuladas por separado, las composiciones pueden administrarse por separado, simultáneamente o a diferentes intervalos. Alternativamente, cuando se utilizan las composiciones farmacéuticas formuladas por separado, las composiciones se pueden mezclar junto con un

diluyente apropiado, y administrar de manera simultánea.

Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y cualquier otro fármaco anti-parkinsoniano se utiliza preferiblemente para el agente de tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, la hiperprolactinemia o similares, que se utiliza especialmente para el agente de tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson.

En una combinación farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y otros fármacos anti-parkinsoniano, la razón de composición de medicamento puede ser determinada apropiadamente dependiendo de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente individual, la gravedad de la enfermedad, el tiempo de administración, la forma de dosificación, el método de administración, la combinación de medicamentos y similares.

La presente invención se ilustra adicionalmente con más detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1-1

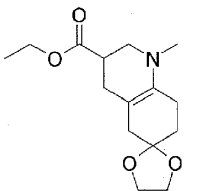
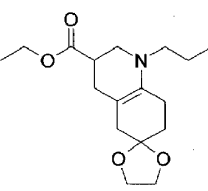
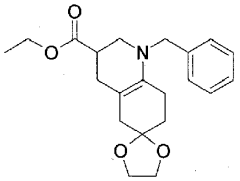
1'-Metil-2',3',4',5',7',8'-hexahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo

A una mezcla de acrilato de 2-(bromometilo) (20,42 g) y tolueno (320 mL) se le añadió gota a gota una mezcla de una solución de metilamina al 40%-metanol (24,1 mL) y tolueno (80 mL) enfriando con hielo mientras se agitaba. La mezcla se agitó durante 3 minutos. A la mezcla se le añadió una mezcla de monoetilencetal de 1,4-ciclohexanodiona (14,00 g) y tolueno (100 mL) en las mismas condiciones. La mezcla se sometió a reflujo con el aparato Dean-Stark durante 4,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se pasó a través de una capa de Celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: acetato de etilo al 0%-40%/hexano, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (22,92 g).

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,35 (4H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,15-2,35 (4H, m), 2,60 (3H, s), 2,75-3,00 (2H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,85-4,05 (4H, m), 4,15 (2H, q, J = 7,1 Hz)

Los Ejemplos de referencia 1-2 a 1-3 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 1-1 utilizando las aminas correspondientes en lugar de metilamina. Estos se ilustran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
1-1		1-3	
1-2			

Los datos físicos de los ejemplos de referencia 1-2 a 1-3 se muestran a continuación.

Ejemplo de referencia 1-2

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,15-1,35 (4H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,15-2,50 (5H, m), 2,65-2,80 (1H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,05-3,20 (1H, m), 3,90-4,20 (7H, m), 7,20-7,40 (5H, m)

Ejemplo de referencia 1-3

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,35-1,60 (2H, m), 1,70-1,90 (2H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,10-2,40 (5H, m), 2,65-2,90 (3H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,90-4,05 (4H, m), 4,14 (2H, q, J = 7,1 Hz)

Ejemplo de referencia 2-1

(3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-Metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo

A una mezcla de 1'-metil-2',3',4',5',7',8'-hexahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de metilo (ejemplo de referencia 1-1) (22,92 g), tetrahydrofurano (260 mL) y metanol (65 mL) se le añadió una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno-dioxano (21,4 mL), seguido de cianoborohidruro de sodio (6,14 g) enfriando con hielo baño mientras se agita. La mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol al 0%-22%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (8,33 g). La estructura se ilustra en la Tabla 2, RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,10-1,30 (4H, m), 1,30-1,75 (6H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,85-2,00 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,17 (1H, t, J = 11,6 Hz), 2,30 (3H, s), 2,60-2,75 (1H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,93 (4H, s), 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz)

Los Ejemplos de referencia 2-2 a 2-3 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 2-1 utilizando las enaminas correspondientes en lugar de 1'-metil-2',3',4',5',7',8'-hexahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de metilo. Estas estructuras se ilustran en la Tabla 2.

Los datos físicos de los ejemplos de referencia 2-2 a 2-3 se muestran a continuación.

Ejemplo de referencia 2-2

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,15-1,30 (4H, m), 1,35-1,95 (8H, m), 2,5 a 2,25 (2H, m), 2,50-2,65 (1H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,25 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,95 (4H, s), 4,00-4,15 (3H, m), 7,15-7,40 (5H, m)

Ejemplo de referencia 2-3

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,85 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,17 (1H, dd, J = 24,9, 12,5 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,30-1,70 (7H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,31 (1H, t, J = 11,4 Hz), 2,40-2,55 (1H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,93 (4H, s), 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz)

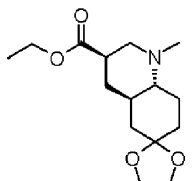
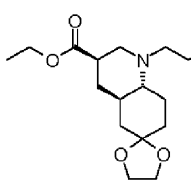
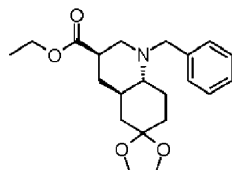
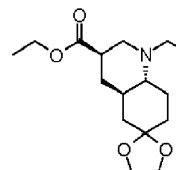
Ejemplo de referencia 2-4

(3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-Etiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo

A una mezcla de (3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-bencil-octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo (ejemplo de referencia 2-2) (200 mg) y etanol (4,0 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (86 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se pasó a través de una capa de Celite (marca registrada) y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (3'R*,4'aR*,8'aR*)octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de metilo (154 mg). RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,25-1,55 (4H, m), 1,55-1,70 (2H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,40-2,55 (1H, m), 2,73 (1H, t, J = 12,0 Hz), 3,25-3,35 (1H, m), 3,94 (4H, s), 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz)

A una mezcla de (3'R*,4'aR*,8'aR*)octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo (154 mg) y *N,N*-dimetilformamida (2,8 mL) se le añadió carbonato de potasio (184 mg), seguido de yodoetano (0,053 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera, y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro, ésta se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (157 mg). La estructura se ilustra en la Tabla 2. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,17 (1H, dd, J = 24,9, 12,4 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,30-1,50 (2H, m), 1,50-1,75 (3H, m), 1,75-1,95 (3H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,32 (1H, t, J = 11,6 Hz), 2,55-2,75 (2H, m), 2,75-2,90 (1H, m), 3,05-3,20 (1H, m), 3,93 (4H, s), 4,12 (2H, q, J = 7,2 Hz)

[Tabla 2]

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
2-1		2-3	
2-2		2-4	

Las estructuras de la Ejemplo de referencia 2-1 a 2-4 en la Tabla 2 indican la configuración relativa.

5 Ejemplo de referencia 3

(3'R,4'aR,8'aR)-1'-Metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo

10 Para el (3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo (ejemplo de referencia 2-1) (14,4 g) se repitió la cromatografía utilizando una columna AY-H CHIRALPAK (marca registrada) (Daicel Chemical Industries) (DI 250 mm x 20 mm) en las siguientes condiciones: Sistema disolvente; hexano:etanol:dietilamina = 50:50:0,1 (V/V)

Longitud de onda de detección; 220nm

Velocidad de flujo; 5,0 ml/min

15 Temperatura del horno para la columna; 40°C.

Se recogió el componente eluido del segundo pico, y se concentró para proporcionar el compuesto del título (6,9 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,10-1,30 (4H, m), 1,30-1,75 (6H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,85-2,00 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,17 (1H, t, J = 11,6 Hz), 2,30 (3H, s), 2,60-2,75 (1H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,93 (4H, s), 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz)

[α] $_{\text{D}}^{29}$ = -11,50° (c=1,06, MeOH)

20

Ejemplo de referencia 4-1

(3'R,4'aR,8'aR)-1'-Metil-N-propiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida

25 A una mezcla de (3'R,4'aR,8'aR)-1'-metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo (ejemplo de referencia 3) (1,995 g) y etanol (35 mL) se le añadió una solución acuosa de 5 moles/L de hidróxido de sodio (7,06 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 1,5 horas. Después de enfriar en un baño de hielo, se neutralizó mediante la adición de 6 moles/L de ácido clorhídrico (5,88 mL). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (3'R,4'aR,8'aR)-1'-metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxílico.

30

A una mezcla de ácido (3'R,4'aR,8'aR)-1'-metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxílico, 1-propilamina (0,638 mL), trietilamina (2,16 mL) y cloruro de metileno (54 mL) se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (1,19 g), seguido de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,49 g) mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 11 horas. La mezcla se pasó a través de una capa de Celite (marca registrada) y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: metanol al 0%-5%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,812 g).

35

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,25-1,70 (9H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 5,30-5,50 (1H, m)

40

[α] $_{\text{D}}^{28}$ = -8,00° (c=0,30, MeOH)

Ejemplo de referencia 4-4

45 (3'R,4'aR,8'aR)-N-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il]-1'-metiloctahidro-1'H-espiro-[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida

A una mezcla de (3'R,4'aR,8'aR)-1'-metil-octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo (ejemplo de referencia 3) (100 mg) y etanol (35 mL) se le añadió una solución acuosa de 1 mol/L de hidróxido de sodio (0,42 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de 1 mol/L de ácido clorhídrico (0,42 mL). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (3'R,4'aR,8'aR)-1'-metil-octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxílico.

A una mezcla de ácido (3'R,4'aR,8'aR)-1'-metil-octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxílico, (1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (64 mg) y cloruro de metileno (1 mL) se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (60 mg), seguido de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (85 mg) mientras se agitaba a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla se pasó a través de una capa de Celite (marca registrada) y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: metanol al 0%-7%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (105 mg).

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,30-1,50 (3H, m), 1,50-1,85 (7H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,25-2,35 (4H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 2,80-3,05 (3H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 7,20-7,30 (4H, m) $[\alpha]_D^{29} = -75,00^\circ$ (c=0,21, MeOH)

Después de disolver una mezcla de (3'R,4'aR,8'aR)-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]1'-metil-octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida (ejemplo de referencia 4-4) (3 mg) y acetonitrilo (1,2 mL) mediante calentamiento a 50°C, se dejó estar a temperatura ambiente durante 6 días para proporcionar un solo cristal. La configuración absoluta del Ejemplo de referencia 4-4 se determinó mediante análisis cristalográfico de rayos X del cristal único obtenido.

Mediante la determinación de la configuración absoluta de (3'R,4'aR,8'aR)-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]1'-metil-octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida (ejemplo de referencia 4-4), el (3'R,4'aR,8'aR)-1'-metil-octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo (ejemplo de referencia 3) como su material de partida, demostró la misma configuración.

Ejemplo de referencia 4-5

(3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-Metil-N-propil-octahidro-1'H-espiro-[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida

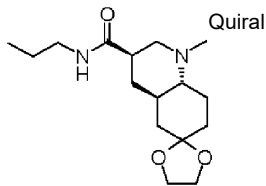
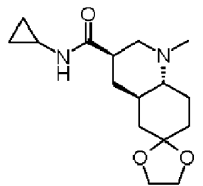
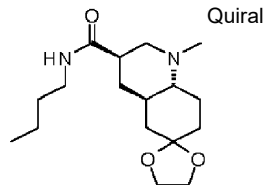
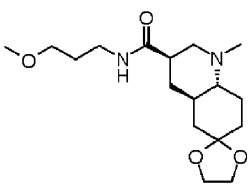
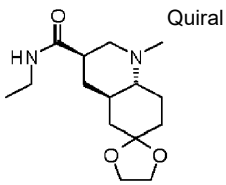
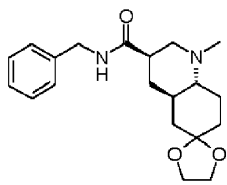
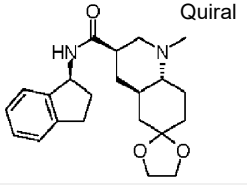
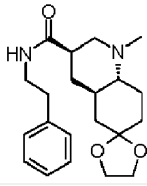
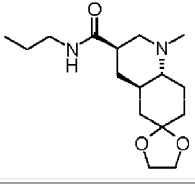
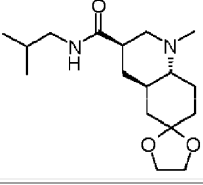
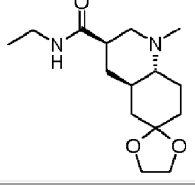
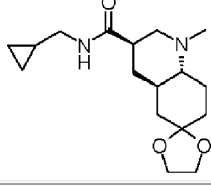
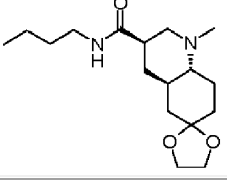
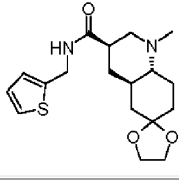
A una mezcla de (3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-metil-octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo (ejemplo de referencia 2-1) (16,67 g) y etanol (39 mL) se le añadió una solución acuosa de 5 moles/L de hidróxido de sodio (58,8 mL) enfriando con un baño de agua, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de enfriar en un baño de hielo con sal, se neutralizó mediante la adición de 6 moles/L de ácido clorhídrico (49 mL). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-metil-octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxílico.

A una mezcla de ácido (3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-metil-octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxílico, 1-propilamina (5,32 mL), trietilamina (9,01 mL) y cloruro de metileno (131 mL) se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (9,9 g), seguido de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (12,4 g) mientras se agitaba a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 14 horas. La mezcla se pasó a través de una capa de Celite (marca registrada) y el producto filtrado se lavó con una solución acuosa de 1 mol/L de hidróxido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: metanol al 0%-5%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (16,18 g).

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,91 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,25-1,90 (11H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,35-2,50 (1H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 5,35-5,50 (1H, m)

Los Ejemplos de referencia 4-2 a 4-3 y los ejemplos de referencia 4-6 a 4-33 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 4-1 o el Ejemplo de referencia 4-5, utilizando los ésteres decahidroquinolin-3-carboxilato y las aminas correspondientes en lugar de (3'R,4'aR,8'aR)-1'-metil-octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo y 1-propilamina. Estos se ilustran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
4-1		4-8	
4-2		4-9	
4-3		4-10	
4-4		4-11	
4-5		4-12	
4-6		4-13	
4-7		4-14	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
4-15		4-22	
4-16		4-23	
4-17		4-24	
4-18		4-25	
4-19		4-26	
4-20		4-27	
4-21		4-28	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
4-29		4-32	
4-30		4-33	
4-31			

Las estructuras del Ejemplo de referencia 4-1 a 4-4 y 4-33 en la Tabla 3 indican la configuración absoluta, y las estructuras del Ejemplo de referencia 4-5 a 4-32 de la Tabla 3 indican la configuración relativa.

- 5 Los datos físicos de los ejemplos de referencia 4-2 a 4-3 y Los ejemplos de referencia 4-6 a 4-33 se muestran a continuación.

Ejemplo de referencia 4-2

- 10 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 8 Hz), 1,20-1,90 (11H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,20-2,50 (6H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,15-3,35 (3H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 5,30-5,50 (1H, m)

Ejemplo de referencia 4-3

- 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,13 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,25-1,90 (9H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,35-2,50 (1H, m), 2,90-3,10 (1H, m), 3,20-3,40 (2H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 5,39 (1H, s ancho)
 $[\alpha]_D^{27} = -20,25^\circ$ (c=0,32, MeOH)

Ejemplo de referencia 4-6

- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,8-1,17 (3H, m), 1,20-1,90 (9H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 2,90-3,10 (1H, m), 3,20-3,41 (2H, m), 3,93 (4H, s), 5,38 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 4-7

- 25 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 8 Hz), 1,20-1,90 (11H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,20-2,50 (6H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,15-3,35 (3H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 5,30-5,50 (1H, m)

Ejemplo de referencia 4-8

- 30 MS (ESI, m/z): 295 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 4-9

- 35 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,21-1,87 (11H, m), 2,01-2,10 (1H, m), 2,19-2,33 (4H, m), 2,39-2,51 (1H, m), 2,92-3,04 (1H, m), 3,28-3,40 (5H, m), 3,44-3,51 (2H, m), 3,93 (4H, s), 6,14 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 4-10

ES 2 613 658 T3

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,30-1,90 (8H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,25-2,40 (4H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 3,10-3,30 (1H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 4,30-4,55 (2H, m), 5,65-5,80 (1H, m), 7,20-7,40 (5H, m)

Ejemplo de referencia 4-11

5

MS (ESI, m/z): 359 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 4-12

10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,90 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,25-1,46 (3H, m), 1,48-1,85 (7H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,40-2,54 (1H, m), 2,90-3,03 (1H, m), 3,3-3,12 (2H, m), 3,90-3,98 (4H, m), 5,35-5,55 (1H, m)

Ejemplo de referencia 4-13

15 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,10-0,25 (2H, m), 0,40-0,60 (2H, m), 0,85-1,00 (1H, m), 1,20-1,90 (9H, m), 1,95-2,15 (1H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,40-2,55 (1H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,05-3,20 (2H, m), 3,80-4,00 (4H, m), 5,40-5,60 (1H, m)

Ejemplo de referencia 4-14

20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25-1,45 (3H, m), 1,45-1,70 (4H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,25-2,35 (4H, m), 2,40-2,55 (1H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 4,50-4,70 (2H, m), 5,75-5,90 (1H, m), 6,90-7,00 (2H, m), 7,20-7,25 (1H, m)

Ejemplo de referencia 4-15

25

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,30-1,50 (3H, m), 1,50-1,70 (4H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,25-2,35 (4H, m), 2,50-2,65 (1H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 4,75 (2H, ddd, J = 18,4, 16,3, 5,6 Hz), 6,25-6,35 (1H, m), 7,30 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,71 (1H, d, J = 3,3 Hz)

30 Ejemplo de referencia 4-16

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,90 (9H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,20-2,40 (4H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 2,90-3,10 (1H, m), 3,80-4,00 (6H, m), 5,00-5,30 (2H, m), 5,40-5,60 (1H, s ancho), 5,70-6,00 (1H, m)

35 Ejemplo de referencia 4-17

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,89 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,20-1,70 (12H, m), 1,70-1,85 (3H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 5,35-5,50 (1H, m)

40 Ejemplo de referencia 4-18

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,80 (2H, m), 1,05-1,90 (18H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,40-2,55 (1H, m), 2,90-3,15 (3H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 5,35-5,55 (1H, m)

45 Ejemplo de referencia 4-19

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,90 (9H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,20-2,40 (7H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 2,90-3,10 (1H, m), 3,80-4,00 (4H, m), 4,30-4,50 (2H, m), 5,40-5,60 (1H, m), 7,10-7,30 (4H, m)

50 Ejemplo de referencia 4-20

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,20-1,70 (10H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,35-2,55 (1H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 5,30-5,45 (1H, m)

55 Ejemplo de referencia 4-21

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,25-1,90 (9H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,40-2,55 (1H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,35-3,55 (6H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 5,75-5,95 (1H, m)

60 Ejemplo de referencia 4-22

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,46 (3H, m), 1,46-1,90 (6H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,15-2,55 (7H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,50 (2H, q, J = 6,4 Hz), 3,85-4,00 (4H, m), 5,65-5,80 (1H, m)

ES 2 613 658 T3

Ejemplo de referencia 4-23

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,15-1,90 (11H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,22 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,28 (3H, s), 2,33-2,46 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,85-3,00 (1H, m), 3,28 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,85-4,05 (4H, m), 5,30-5,50 (1H, m), 7,14-7,24 (3H, m), 7,24-7,34 (2H, m)

Ejemplo de referencia 4-24

10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,89 (9H, s), 1,25-1,85 (9H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,40-2,55 (1H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,05 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,94 (4H, s), 5,35-5,50 (1H, m)

Ejemplo de referencia 4-25

15 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25-1,47 (3H, m), 1,47-1,70 (4H, m), 1,70-1,90 (4H, m), 2,00-2,20 (3H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,40-2,55 (1H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 5,50-5,75 (1H, m)

Ejemplo de referencia 4-26

20 MS (ESI, m/z): 313 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 4-27

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25-1,70 (7H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,40-2,55 (1H, m), 2,80 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,90-3,05 (1H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 5,35-5,50 (1H, m)

Ejemplo de referencia 4-28

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,19-1,77 (11H, m), 1,78-1,93 (2H, m), 2,13-2,24 (2H, m), 2,27-2,39 (1H, m), 2,87-2,97 (1H, m), 3,6-3,25 (3H, m), 3,88-4,01 (4H, m), 4,4-4,13 (1H, m), 5,20-5,36 (1H, m), 7,17-7,36 (5H, m)

Ejemplo de referencia 4-29

35 MS (ESI, m/z): 311 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 4-30

40 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,90-1,05 (3H, m), 1,5-1,20 (3H, m), 1,25-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (6H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,30-2,50 (2H, m), 2,60-2,90 (2H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 5,41 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 4-31

45 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,20-1,95 (11H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 2,25-2,40 (1H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,05-3,25 (3H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 4,10 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,25-5,40 (1H, m), 7,15-7,35 (5H, m)

Ejemplo de referencia 4-32

50 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25-1,78 (7H, m), 1,79-1,93 (2H, m), 2,13-2,25 (2H, m), 2,27-2,39 (1H, m), 2,88-2,99 (1H, m), 3,10-3,31 (3H, m), 3,87-4,00 (4H, m), 4,5-4,15 (1H, m), 5,17-5,39 (1H, m), 7,16-7,36 (5H, m)

Ejemplo de referencia 4-33

55 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,10-0,25 (2H, m), 0,40-0,60 (2H, m), 0,80-1,00 (1H, m), 1,20-1,48 (3H, m), 1,48-1,70 (4H, m), 1,70-1,90 (2H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,40-2,55 (1H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,05-3,14 (2H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 5,49 (1H, s ancho)
[α]_D²⁷ = -18,52° (c=0,30, MeOH)

Ejemplo de referencia 5-1

60 (3'R,4'aR,8'aR)-1'-Metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]octa-hidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida

Una mezcla de (3'R,4'aR,8'aR)-1'-metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo (ejemplo de referencia 3) (100 mg) y 1-(2-amino-etil)pirrolidina (0,22 mL) se agitó bajo irradiación de microondas a

210°C durante 12 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: metanol al 0%-10%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (73 mg).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,24-1,46 (3H, m), 1,48-1,70 (4H, m), 1,70-1,86 (6H, m), 2,01-2,11 (1H, m), 2,23-2,33 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,43-2,53 (5H, m), 2,53-2,60 (2H, m), 2,94-3,01 (1H, m), 3,28-3,37 (2H, m), 3,90-3,97 (4H, m), 6,5-6,18 (1H, m)

Ejemplo de referencia 5-2

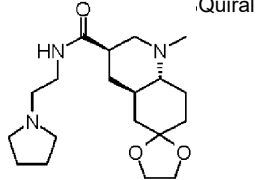
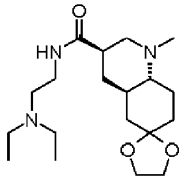
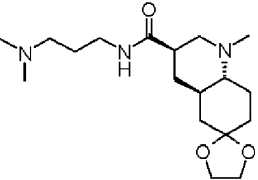
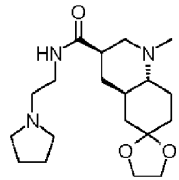
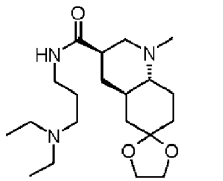
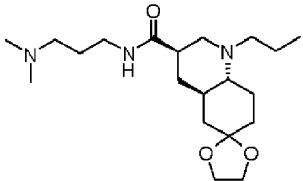
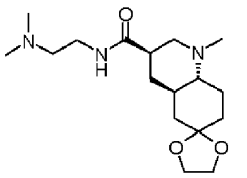
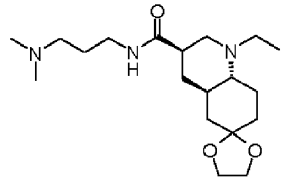
10 (3'R*,4'aR*,8'aR*)-N-[3-(Dimetilamino)propil]-1'-metil-octahidro-1'H-espiro-[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida

15 Una mezcla de (3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-metil-octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo (ejemplo de referencia 2-1) (2,053 g) y (3-aminopropil)dimetilamina (4,44 mL) se agitó bajo irradiación de microondas a 210°C durante 10 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: metanol al 0%-10%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,557 g).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,20-1,90 (11H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,15-2,55 (13H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 7,35-7,50 (1H, m)

25 Los Ejemplos de referencia 5-3 a 5-8 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo de referencia 5-2 utilizando los ésteres de decahidroquinolin-3-carboxilato y las aminas correspondientes en lugar de (3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-metil-octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxilato de etilo (ejemplo de referencia 2-1) y (3-aminopropil)dimetilamina. Estos se ilustran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
5-1		5-5	
5-2		5-6	
5-3		5-7	
5-4		5-8	

La estructura del Ejemplo de referencia 5-1 en la Tabla 4 indica la configuración absoluta, y las estructuras del Ejemplo de referencia 5-2 a 5-8 de la Tabla 4 indican la configuración relativa.

Los datos físicos de los Ejemplos de referencia 5-3 a 5-8 se muestran a continuación.

Ejemplo de referencia 5-3

5 MS (ESI, m/z): 368 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 5-4

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,20-1,90 (8H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,15-2,35 (11H, m), 2,38 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,42-2,55 (1H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,90-4,01 (4H, m), 6,00-6,15 (1H, m)

10

Ejemplo de referencia 5-5

MS (ESI, m/z): 354 (M + H)⁺

15 Ejemplo de referencia 5-6

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,24-1,87 (13H, m), 2,01-2,11 (1H, m), 2,22-2,35 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,41-2,62 (7H, m), 2,94-3,02 (1H, m), 3,27-3,37 (2H, m), 3,89-3,98 (4H, m), 6,5-6,18 (1H, m)

20 Ejemplo de referencia 5-7

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 0,84 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,20-1,70 (9H, m), 1,70-1,90 (3H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,20-2,25 (7H, m), 2,30-2,55 (5H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 7,35-7,45 (1H, m)

25

Ejemplo de referencia 5-8

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,20-1,50 (3H, m), 1,50-1,70 (4H, m), 1,70-1,90 (3H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,15-2,30 (7H, m), 2,30-2,50 (4H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,75-2,90 (1H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 7,30-7,45 (1H, m)

30

Ejemplo de referencia 6-1

35 N-[[[(3'R,4'aR,8'aR)-1'-Metiloctahidro-1'H-espiro[2,6'-quinolin-1,3-dioxolano]-3'-il]carbonil]-N-propilcarbamato de fenilo

A una mezcla de (3'R,4'aR,8'aR)-1'-metil-N-propiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida (ejemplo de referencia 4-1) (1,816 g) y tetrahidrofurano (31 mL) se le añadió una solución de 1 mol/L de hexametildisilazida de sodio-tetrahidrofurano (7,97 mL) a -42°C. Después de agitar a la misma temperatura durante 20 minutos, se añadió cloroformiato de fenilo (0,999 mL) a la mezcla, y después se agitó durante 1,5 horas. Después de calentar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol al 0%-15%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,402 g).

40

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,15-1,50 (3H, m), 1,50-1,85 (7H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,38 (1H, t, J = 11,3 Hz), 2,95-3,05 (1H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,80-3,95 (6H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,35-7,50 (2H, m)

45

Ejemplo de referencia 6-5

50 N-[[[(3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-Metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]carbonil]-N-propilcarbamato de fenilo

A una mezcla de (3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-metil-N-propiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida (ejemplo de referencia 4-5) (539 mg) y tetrahidrofurano (3,6 mL) se le añadió una solución de 1 mol/L de hexametildisilazida de sodio-tetrahidrofurano (2,4 mL) a -20°C. Después de agitar a la misma temperatura durante 20 minutos, se añadió cloroformiato de fenilo (0,298 mL) a la mezcla, y después se agitó durante 1 hora. Después de calentar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol al 0%-9%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (622 mg).

55

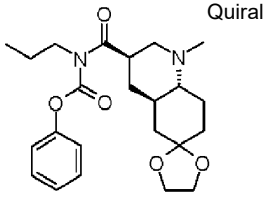
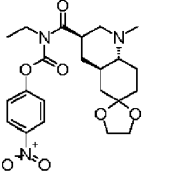
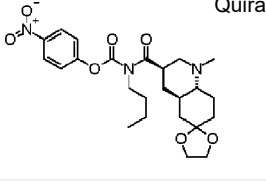
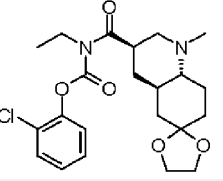
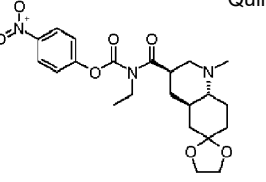
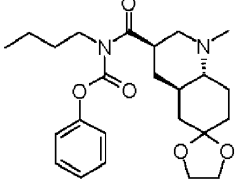
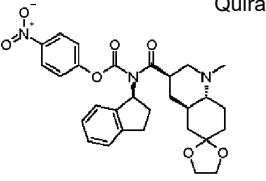
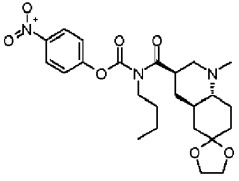
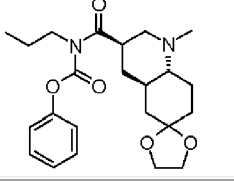
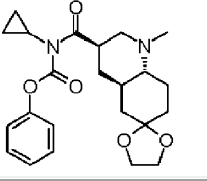
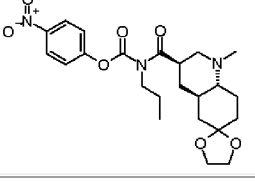
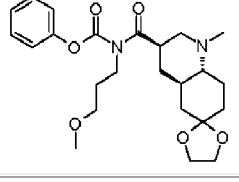
RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,10-1,50 (3H, m), 1,50-1,85 (7H, m), 1,85-2,10 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,38 (1H, t, J = 10,8 Hz), 2,90-3,10 (1H, m), 3,65-4,00 (7H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,20-7,35 (1H, m), 7,35-7,50 (2H, m)

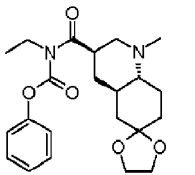
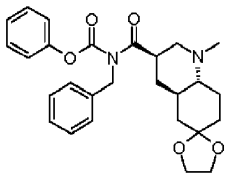
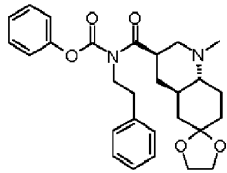
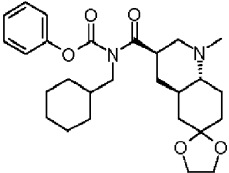
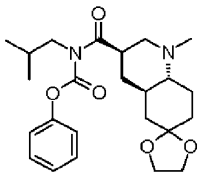
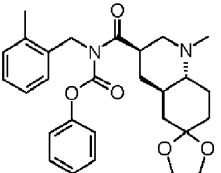
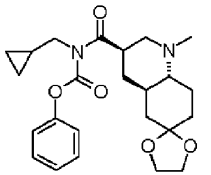
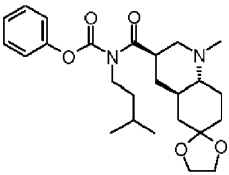
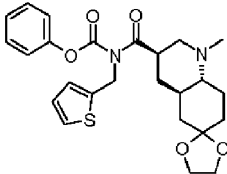
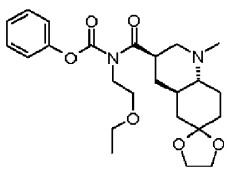
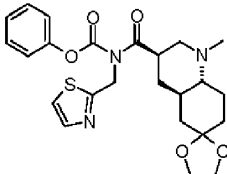
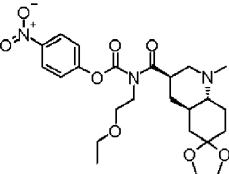
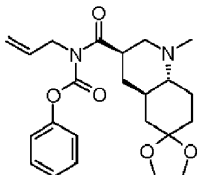
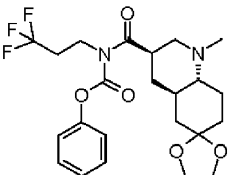
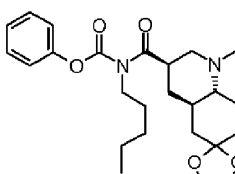
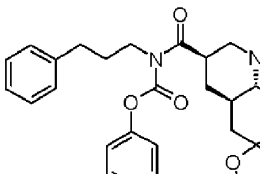
60

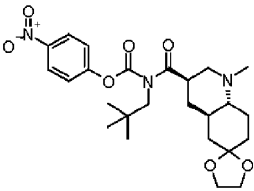
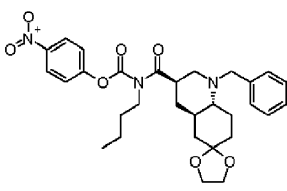
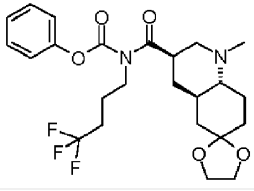
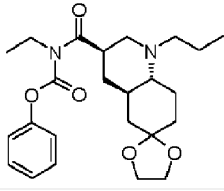
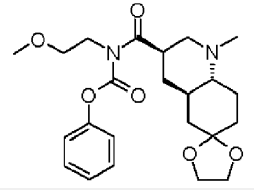
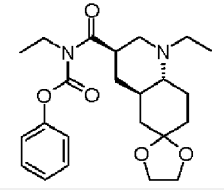
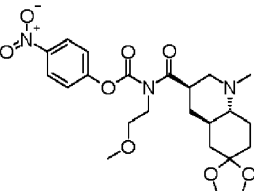
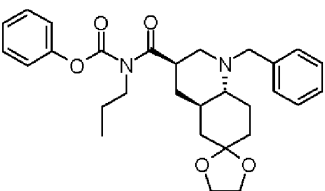
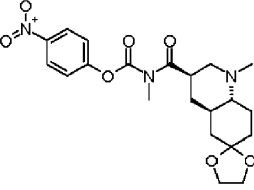
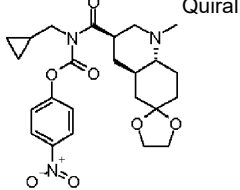
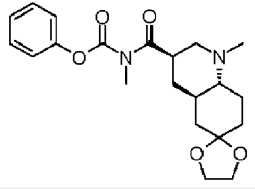
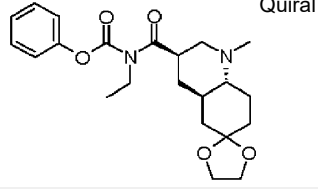
Los Ejemplos de referencia 6-2 a 6-4 y Los ejemplos de referencia 6-6 a 6-40 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 6-1 o el Ejemplo de referencia 6-5 utilizando las amidas y los cloroformatos de arilo correspondientes en lugar de (3'R,4'aR,8'aR)-1'-metil-N-propiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida y cloroformiato de fenilo. Estos se ilustran en la Tabla 5.

5

[Tabla 5]

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
6-1		6-8	
6-2		6-9	
6-3		6-10	
6-4		6-11	
6-5		6-12	
6-6		6-13	
6-7		6-14	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
			
6-15		6-22	
6-16		6-23	
6-17		6-24	
6-18		6-25	
6-19		6-26	
6-20		6-27	
6-21		6-28	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
6-29		6-35	
6-30		6-36	
6-31		6-37	
6-32		6-38	
6-33		6-39	
6-34		6-40	

Las estructuras del Ejemplo de referencia 6-1 a 6-4 y 6-39 a 6-40 en la Tabla 5 indican la configuración absoluta, y las estructuras del Ejemplo de referencia 6-5 a 6-38 de la Tabla 5 indican la configuración relativa.

- 5 Los datos físicos de los ejemplos de referencia 6-2 a 6-4 y Los ejemplos de referencia 6-6 a 6-40 se muestran a continuación.

Ejemplo de referencia 6-2

- 10 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,96 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,20-1,90 (11H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,20-2,40 (4H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,80-4,00 (6H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 8,25-8,35 (2H, m)

Ejemplo de referencia 6-3

MS (ESI, m/z): 448 (M + H)⁺

5 Ejemplo de referencia 6-4

MS (ESI, m/z): 536 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 6-6

10

MS (ESI, m/z): 462 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 6-7

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,10-1,50 (6H, m), 1,50-1,85 (5H, m), 1,85-2,10 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,38 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,90-3,05 (1H, m), 3,65-3,85 (1H, m), 3,85-4,00 (6H, m), 7,12-7,20 (2H, m), 7,25-7,32 (1H, m), 7,38-7,46 (2H, m)

Ejemplo de referencia 6-8

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,20-1,75 (10H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,37 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,95-3,05 (1H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,85-4,00 (6H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 8,25-8,35 (2H, m)

Ejemplo de referencia 6-9

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,15-1,50 (6H, m), 1,50-1,85 (5H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,38 (1H, t, J = 11,3 Hz), 2,85-3,10 (1H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 3,85-3,95 (4H, m), 3,97 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,45-7,50 (1H, m)

30 Ejemplo de referencia 6-10

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,15-1,50 (6H, m), 1,50-1,88 (6H, m), 1,88-2,10 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,38 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,95-3,05 (1H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,80-4,00 (6H, m), 7,12-7,18 (2H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,38-7,46 (2H, m)

35

Ejemplo de referencia 6-11

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,20-1,50 (6H, m), 1,50-1,75 (5H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,37 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,95-3,10 (1H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,80-3,95 (6H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 8,25-8,35 (2H, m)

Ejemplo de referencia 6-12

MS (ESI, m/z): 415 (M + H)⁺

45

Ejemplo de referencia 6-13

MS (ESI, m/z): 447 (M + H)⁺

50 Ejemplo de referencia 6-14

MS (ESI, m/z): 465 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 6-15

55 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,20-1,50 (4H, m), 1,50-1,70 (2H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,20-2,40 (4H, m), 2,80-3,20 (6H, m), 3,75-4,00 (6H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,15-7,35 (6H, m), 7,35-7,45 (2H, m)

Ejemplo de referencia 6-16

60

MS (ESI, m/z): 431 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 6-17

ES 2 613 658 T3

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,30-0,40 (2H, m), 0,45-0,60 (2H, m), 1,15-1,50 (4H, m), 1,50-1,85 (5H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,38 (1H, t, $J = 11,2$ Hz), 2,95-3,10 (1H, m), 3,70-3,85 (3H, m), 3,85-3,95 (4H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,35-7,50 (2H, m)

5 Ejemplo de referencia 6-18

MS (ESI, m/z): 471 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 6-19

10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,50 (3H, m), 1,50-1,85 (5H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,42 (1H, t, $J = 11,2$ Hz), 3,00-3,15 (1H, m), 3,80-4,00 (5H, m), 5,41 (2H, dd, $J = 17,3, 16,0$ Hz), 7,5-7,10 (2H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,31 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,75 (1H, d, $J = 3,3$ Hz)

15 Ejemplo de referencia 6-20

MS (ESI, m/z): 415 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 6-21

20 MS (ESI, m/z): 445 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 6-22

25 MS (ESI, m/z): 471 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 6-23

MS (ESI, m/z): 479 (M + H)⁺

30 Ejemplo de referencia 6-24

MS (ESI, m/z): 445 (M + H)⁺

35 Ejemplo de referencia 6-25

MS (ESI, m/z): 447 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 6-26

40 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,16 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,20-1,50 (3H, m), 1,50-1,75 (4H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,85-2,10 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,37 (1H, t, $J = 11,2$ Hz), 3,00-3,10 (1H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,85-3,95 (4H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 8,25-8,35 (2H, m)

45 Ejemplo de referencia 6-27

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,10-1,50 (3H, m), 1,50-1,85 (5H, m), 1,85-2,10 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,33-2,42 (1H, m), 2,42-2,55 (2H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 4,10-4,25 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,40-7,50 (2H, m)

50 Ejemplo de referencia 6-28

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,10-1,50 (3H, m), 1,50-1,85 (5H, m), 1,85-2,10 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,37 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 2,68 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,95-3,05 (1H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,85-3,95 (6H, m), 7,08-7,14 (2H, m), 7,14-7,22 (3H, m), 7,24-7,32 (3H, m), 7,38-7,46 (2H, m)

55 Ejemplo de referencia 6-29

MS (ESI, m/z): 490 (M + H)⁺

60 Ejemplo de referencia 6-30

MS (ESI, m/z): 485 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 6-31

MS (ESI, m/z): 433 (M + H)⁺

5 Ejemplo de referencia 6-32

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,20-1,50 (3H, m), 1,50-1,75 (4H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,85-2,10 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,37 (1H, t, J = 11,3 Hz), 3,00-3,10 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,60-3,75 (1H, m), 3,85-3,95 (4H, m), 4,5-4,15 (2H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 8,25-8,35 (2H, m)

10

Ejemplo de referencia 6-33

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,20-1,75 (7H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,85-2,10 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,38 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,95-3,10 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,70-3,85 (1H, m), 3,85-3,95 (4H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 8,25-8,35 (2H, m)

15

Ejemplo de referencia 6-34

MS (ESI, m/z): 389 (M + H)⁺

20 Ejemplo de referencia 6-35

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,20-2,00 (13H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,24 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,95-3,05 (1H, m), 3,18 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,55-3,70 (1H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 4,5-4,20 (1H, m), 7,15-7,35 (7H, m), 8,25-8,35 (2H, m)

25

Ejemplo de referencia 6-36

MS (ESI, m/z): 431 (M + H)⁺

30 Ejemplo de referencia 6-37

MS (ESI, m/z): 417 (M + H)⁺

35 Ejemplo de referencia 6-38

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,20-1,35 (1H, m), 1,37 (1H, t, J = 12,8 Hz), 1,40-1,85 (7H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,5-2,20 (1H, m), 2,28 (1H, t, J = 11,1 Hz), 2,90-3,05 (1H, m), 3,21 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,65-3,80 (3H, m), 3,85-3,95 (4H, m), 4,08 (1H, d, J = 13,9 Hz), 7,00-7,10 (2H, m), 7,15-7,35 (6H, m), 7,35-7,45 (2H, m)

40 Ejemplo de referencia 6-39

MS (ESI, m/z): 474 (M + H)⁺

45 Ejemplo de referencia 6-40

MS (ESI, m/z): 403 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 7-1

50 1-[[{(3'R,4'aR,8'aR)-1'-Metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]-carbonil]-3-etil-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea

A una mezcla de (3'R,4'aR,8'aR)-1'-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida (ejemplo de referencia 5-1) (73 mg) y 1,2-dicloroetano (1 mL) se le añadieron cloruro de cobre(I) (21 mg) e isocianato de etilo (0,049 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: metanol al 0%-5%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (46 mg). RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28-1,48 (3H, m), 1,51-1,73 (4H, m), 1,74-1,91 (6H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,30-2,39 (1H, m), 2,52-2,75 (6H, m), 2,90-3,01 (1H, m), 3,14-3,33 (3H, m), 3,55-4,00 (6H, m), 9,28-9,65 (1H, m)

60

Ejemplo de referencia 7-2

1-[[{(3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-Metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]carbonil]-1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilurea

A una mezcla de (3'R*,4'aR*,8'aR*)-N-[3-(dimetilamino)propil]1'-metil-octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida (ejemplo de referencia 5-2) (2,512 g) y 1,2-dicloroetano (25 mL) se le añadieron cloruro de cobre(I) (732 mg) e isocianato de etilo (1,75 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: metanol al 2%/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (2,309 g).

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,30-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (8H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,15-2,40 (12H, m), 2,85-3,00 (1H, m), 3,05-3,35 (3H, m), 3,55-3,90 (2H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 9,37 (1H, ancho)

10 Los Ejemplos de referencia 7-3 a 7-9 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 7-2 utilizando las amidas y los isocianatos correspondientes en lugar de (3'R,4'aR,8'aR)-1'-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida e isocianato de etilo. Estos se ilustran en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
7-1		7-6	
7-2		7-7	
7-3		7-8	
7-4		7-9	
7-5			

15 La estructura del Ejemplo de referencia 7-1 en la Tabla 6 indica la configuración absoluta, y las estructuras del Ejemplo de referencia 7-2 a 7-9 de la Tabla 6 indican la configuración relativa.

20 Los datos físicos de los ejemplos de referencia 7-3 a 7-9 se muestran a continuación.

Ejemplo de referencia 7-3

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,01 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,10-1,30 (6H, m), 1,30-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (5H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,34 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,40-2,65 (5H, m), 2,85-3,00 (1H, m), 3,10-3,35 (4H, m), 3,65-3,85 (2H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 9,33 (1H, s ancho)

5 Ejemplo de referencia 7-4

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,10-1,25 (7H, m), 1,25-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (7H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,15-2,40 (12H, m), 2,85-3,00 (1H, m), 3,05-3,25 (1H, m), 3,50-4,05 (7H, m), 9,33 (1H, s ancho)

10 Ejemplo de referencia 7-5

MS (ESI, m/z): 397 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 7-6

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,02 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,23-1,49 (3H, m), 1,50-1,74 (4H, m), 1,75-1,95 (2H, m), 1,99-2,09 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,31-2,41 (1H, m), 2,44-2,65 (6H, m), 2,88-3,00 (1H, m), 3,16-3,39 (3H, m), 3,42-3,66 (1H, m), 3,68-3,84 (1H, m), 3,87-4,00 (4H, m), 9,47-9,96 (1H, m)

20 Ejemplo de referencia 7-7

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29-1,49 (3H, m), 1,51-1,91 (10H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,29-2,40 (1H, m), 2,50-2,78 (6H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,11-3,34 (3H, m), 3,56-4,02 (6H, m), 9,33-9,64 (1H, m)

25 Ejemplo de referencia 7-8

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,84 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25-1,85 (12H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,22 (6H, s), 2,25-2,40 (2H, m), 2,40-2,55 (2H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,05-3,20 (1H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,60-3,90 (2H, m), 3,94 (4H, s), 9,36 (1H, s ancho)

30 Ejemplo de referencia 7-9

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25-1,50 (3H, m), 1,50-1,70 (3H, m), 1,70-1,85 (4H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,22 (6H, s), 2,25-2,40 (2H, m), 2,49 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,65-2,85 (2H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,05-3,20 (1H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,60-3,90 (2H, m), 3,94 (4H, s), 9,37 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 8-1

40 1-[[[(3'R,4'aR,8'aR)-1'-Metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]-carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea

45 A una mezcla de N-[[[(3'R,4'aR,8'aR)-1'-metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3-il]carbonil]-N-propilcarbamato de fenilo (ejemplo de referencia 6-1) (2,401 g) y 2-propanol (30 mL) se le añadió N,N-dimetiletildiamina (1,26 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 53°C y se agitó durante 13 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: acetato de etilo al 0%-100%/hexano, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (2,383 g).

50 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,35-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (8H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,37 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,46 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,85-3,10 (2H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 9,33 (1H, ancho)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -6,62^\circ$ (c=0,31, MeOH)

Ejemplo de referencia 8-6

55 1-[[[(3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-Metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea

60 A una mezcla de N-[[[(3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]carbonil]-N-propilcarbamato de fenilo (ejemplo de referencia 6-5) (2,025 g) y 2-propanol (26 mL) se le añadió N,N-dimetiletildiamina (1,06 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: acetato de etilo al 0%-75%/hexano, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,984 g).

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,80-1,00 (3H, m), 1,30-1,90 (11H, m), 2,00-2,20 (1H, m), 2,25 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,32-2,50 (3H, m), 2,80-3,10 (2H, m), 3,30-3,50 (2H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 9,32 (1H, s ancho)

5 Los Ejemplos de referencia 8-2 a 8-5, ejemplos de referencia 8-7 a 8-83, Los ejemplos de referencia 8-85 a 8-89, y los Ejemplos de referencia 8-91 a 8-96 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 8-1 o el Ejemplo de referencia 8-6 utilizando los carbamatos de fenilo y las aminas correspondientes en lugar de N-[[[(3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]carbonil]-N-propilcarbamato de fenilo y N,N-dimetiletildiamina. Estos se ilustran en la Tabla 7,

10 Ejemplo de referencia 8-84

1-[[[(3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-Metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]carbonil]-1-[3-(dimetilamino)propil]-3-(2-fluoroetil)urea

15 A una mezcla de (3'R*,4'aR*,8'aR*)-N-[3-(dimetilamino)propil]1'-metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida (ejemplo de referencia 5-2) (300 mg) y tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió una solución de 1mol/L de hexametildisilazida de sodio-tetrahidrofurano (1,2 mL) a $-40^\circ C$. Después de agitar a la misma temperatura durante 35 minutos, se añadió una mezcla de clorformiato de 4-nitrofenilo (232 mg) y tetrahidrofurano (1 mL) a la mezcla, y después se agitó durante 1,5 horas. Después de calentar a temperatura ambiente y agitar durante 20 minutos, se añadieron a la mezcla de reacción hidrocloreuro de 2-fluoroetilamina (176 mg) y trietilamina (0,246 mL) y, después se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: metanol al 0%-10%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (195 mg). La estructura se ilustra en la Tabla 7.

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,30-1,90 (11H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,16-2,39 (3H, m), 2,22 (6H, s), 2,30 (3H, s), 2,88-2,99 (1H, m), 3,12-3,32 (1H, m), 3,44-3,86 (4H, m), 3,88-3,97 (4H, m), 4,46 (1H, t, J = 4,8 Hz), 4,58 (1H, t, J = 4,8 Hz), 9,88-10,09 (1H, m)

30 Los Ejemplos de referencia 8-90 se prepararon de una manera similar a la descrita en los Ejemplos de referencia 8-84 utilizando el carbamato de nitrofenilo y la amina correspondientes en lugar de (3'R*,4'aR*,8'aR*)-N-[3-(dimetilamino)propil]-1'-metiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida e hidrocloreuro de 2-fluoroetilamina. Esto se ilustra en la Tabla 7.

35 Ejemplo de referencia 8-97

1-[[[(3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-(2-Fluoroetil)octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea

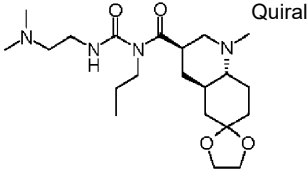
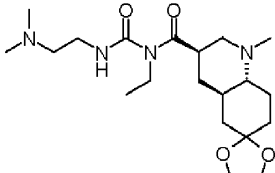
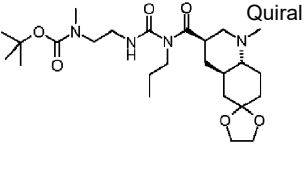
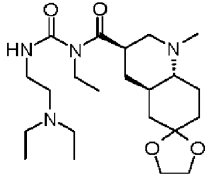
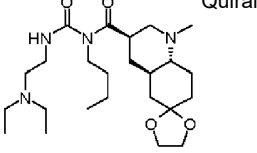
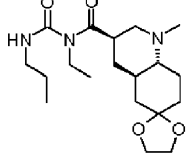
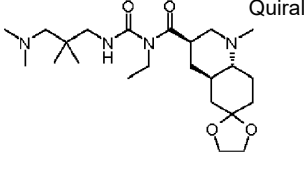
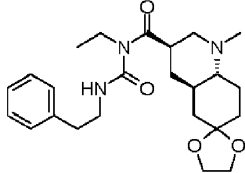
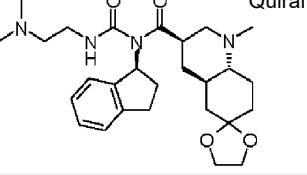
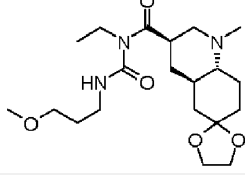
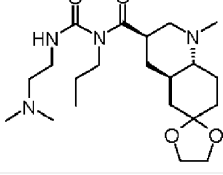
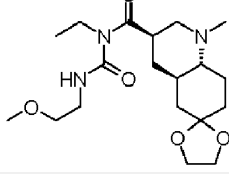
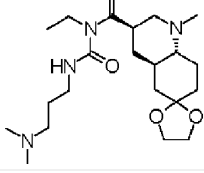
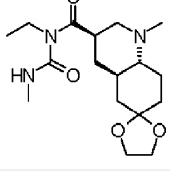
40 A una mezcla de 1-[[[(3'R*,4'aR*,8'aR*)octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea (ejemplo de referencia 9-4) (111 mg) y N,N-dimetilformamida (1,0 mL) se le añadió carbonato de potasio (85 mg), seguido de 1-fluoro-2-yodoetano (124 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro, ésta se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: acetato de etilo al 10%-100%/hexano, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (23 mg).

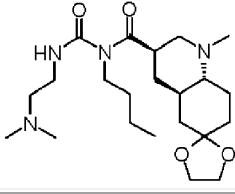
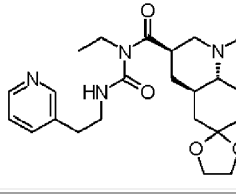
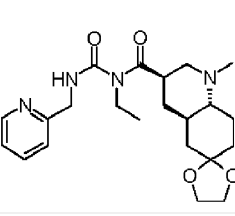
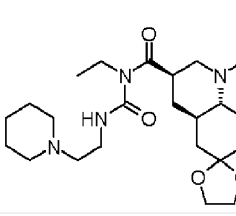
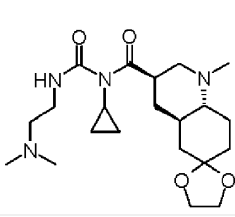
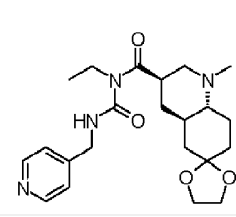
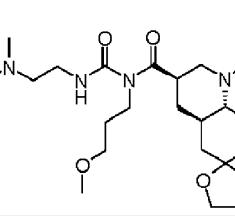
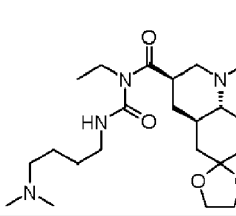
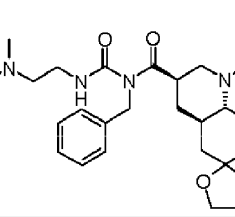
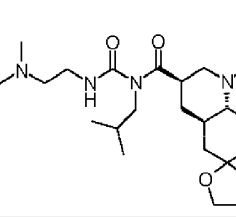
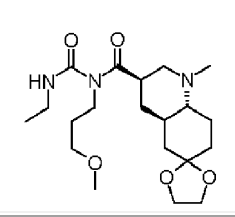
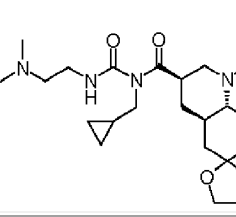
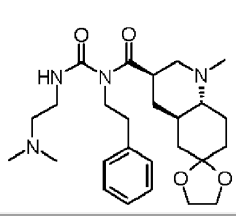
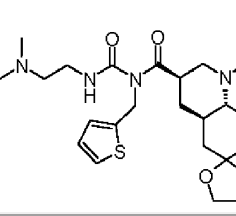
45 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,30-1,90 (10H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,66 (1H, t, J = 10,8 Hz), 2,75-3,15 (4H, m), 3,3-3,45 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,85-4,00 (4H, m), 4,40-4,53 (1H, m), 4,53-4,65 (1H, m), 9,28 (1H, s ancho)

50 Los Ejemplos de referencia 8-98 a 8-100 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 8-97 utilizando las decahidroquinolinas, y los haluros de alquilo o triflatos de alquilo correspondientes en lugar de 1-[[[(3'R*,4'aR*,8'aR*)octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea y 1-fluoro-2-yodoetano. Estos se ilustran en la Tabla 7.

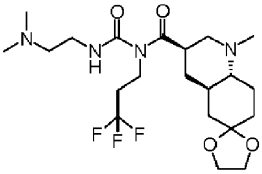
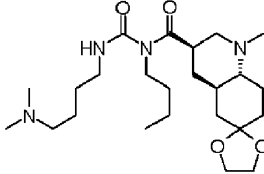
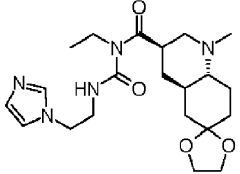
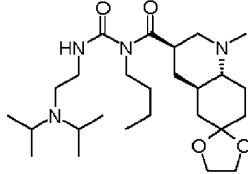
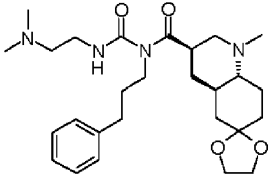
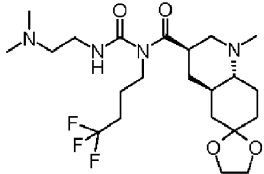
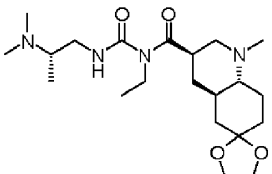
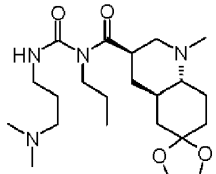
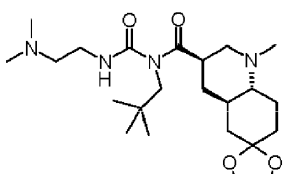
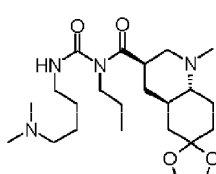
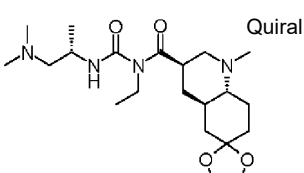
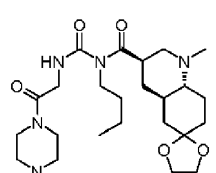
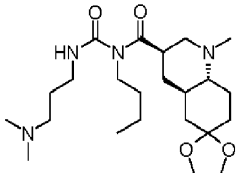
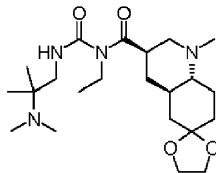
55

[Tabla 7]

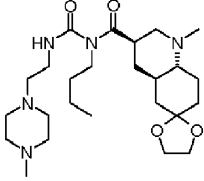
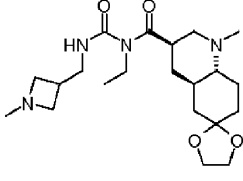
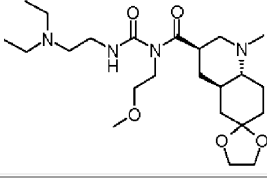
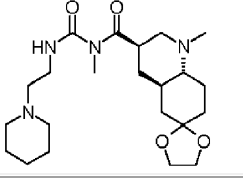
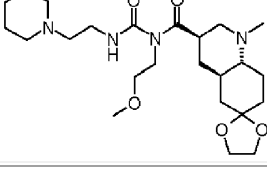
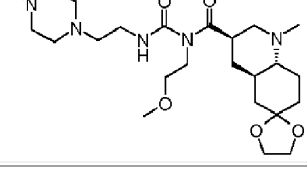
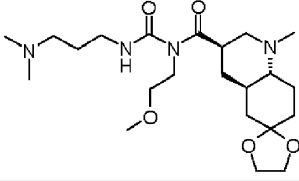
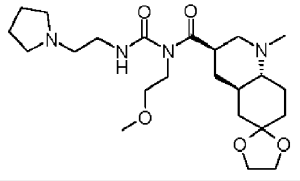
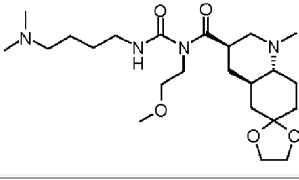
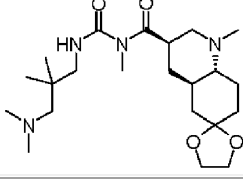
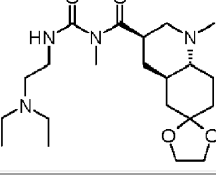
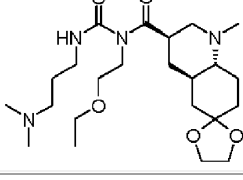
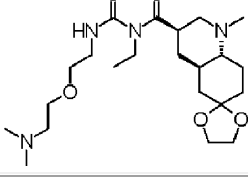
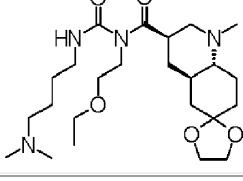
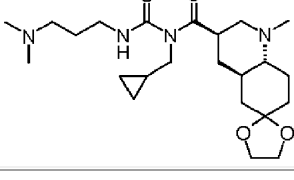
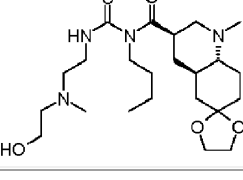
Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
8-1		8-8	
8-2		8-9	
8-3		8-10	
8-4		8-11	
8-5		8-12	
8-6		8-13	
8-7		8-14	
8-15		8-22	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
			
8-16		8-23	
8-17		8-24	
8-18		8-25	
8-19		8-26	
8-20		8-27	
8-21		8-28	

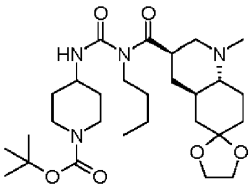
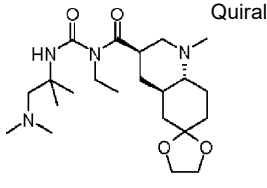
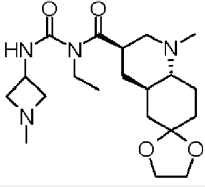
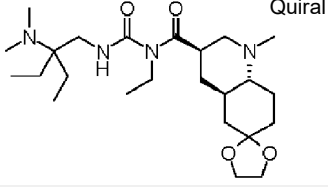
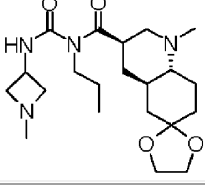
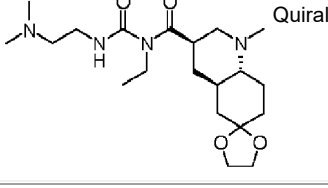
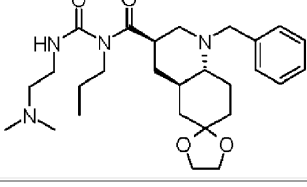
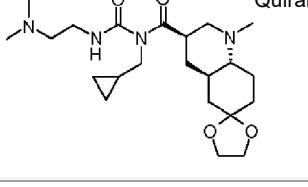
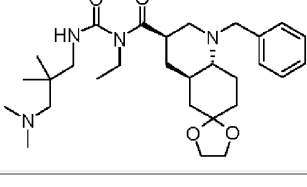
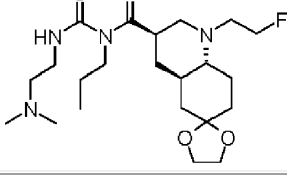
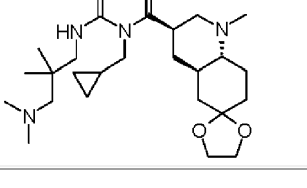
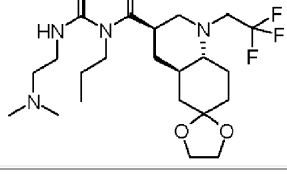
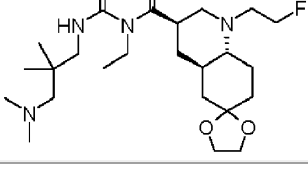
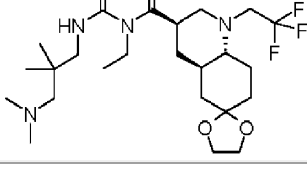
Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
8-29		8-36	
8-30		8-37	
8-31		8-38	
8-32		8-39	
8-33		8-40	
8-34		8-41	
8-35		8-42	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
8-43		8-50	
8-44		8-51	
8-45		8-52	
8-46		8-53	
8-47		8-54	
8-48		8-55	
8-49		8-56	
8-57		8-64	

ES 2 613 658 T3

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
			
8-58		8-65	
8-59		8-66	
8-60		8-67	
8-61		8-68	
8-62		8-69	
8-63		8-70	
8-71		8-78	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
8-72		8-79	
8-73		8-80	
8-74		8-81	
8-75		8-82	
8-76		8-83	
8-77		8-84	
8-85		8-92	
8-86		8-93	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
			
8-87		8-94	
8-88		8-95	
8-89		8-96	
8-90		8-97	
8-91		8-98	
8-99		8-100	

Las estructuras del Ejemplo de referencia 8-1 a 8-5, 8-48 y 8-91 a 8-96 de la Tabla 7 indican la configuración absoluta, y las estructuras del Ejemplo de referencia 8-6 a 8-47, 8-49 a 8-90 y 8-97 a 8-100 en la Tabla 7 indican la configuración relativa.

5

Los datos físicos de los ejemplos de referencia 8-2 a 8-5, los ejemplos de referencia 8-7 a 8-83, los ejemplos de

ES 2 613 658 T3

referencia 8-85 a 8-96 y los ejemplos de referencia 8-98 a 8-100 se muestran a continuación.

Ejemplo de referencia 8-2

5 MS (ESI, m/z): 497 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 8-3

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,02 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,26-1,48 (5H, m), 1,51-1,88 (8H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,33-2,41 (1H, m), 2,49-2,60 (6H, m), 2,87-3,07 (2H, m), 3,30-3,39 (2H, m), 3,61-3,86 (2H, m), 3,90-4,01 (4H, m), 9,15-9,38 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-4

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,91 (6H, s), 1,22 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,35-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (6H, m), 2,00-2,20 (3H, m), 2,25-2,45 (10H, m), 2,90-3,15 (2H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 3,75-4,00 (6H, m), 9,30-9,50 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-5

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,30-1,75 (7H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 2,00-2,10 (7H, m), 2,10-2,25 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,30-2,45 (1H, m), 2,45-2,60 (1H, m), 2,85-3,00 (1H, m), 3,00-3,20 (5H, m), 3,90-3,95 (4H, m), 6,5-6,20 (1H, m) 7,10-7,25 (4H, m)

Ejemplo de referencia 8-7

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,17 a 1,27 (3H, m), 1,34-1,49 (3H, m), 1,51-1,87 (8H, m), 2,03-2,13 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,27-2,41 (6H, m), 2,89-3,10 (2H, m), 3,27-3,36 (2H, m), 3,76-3,90 (2H, m), 3,91-4,00 (4H, m), 9,28 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 8-8

30 MS (ESI, m/z): 397 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 8-9

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,02 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,35-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (6H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,37 (1H, t, J = 11,3 Hz), 2,50-2,65 (6H, m), 2,85-3,10 (2H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,70-4,00 (6H, m), 9,29 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 8-10

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,15-1,30 (4H, m), 1,35-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (7H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,36 (1H, t, J = 11,3 Hz), 2,90-3,10 (2H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,75-4,00 (6H, m), 9,15-9,35 (1H, m)

45 Ejemplo de referencia 8-11

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,32-1,49 (3H, m), 1,51-1,88 (6H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,27-2,40 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,79-3,09 (4H, m), 3,46-3,58 (2H, m), 3,75-3,90 (2H, m), 3,92-3,98 (4H, m), 7,16-7,35 (5H, m), 9,24-9,39 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-12

55 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,35-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (8H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,25-2,45 (4H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,30-3,40 (5H, m), 3,44 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,75-4,00 (6H, m), 9,32 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 8-13

60 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33-1,88 (9H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,33-2,43 (1H, m), 2,87-3,10 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,43-3,54 (4H, m), 3,75-4,00 (6H, m), 9,33-9,48 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-14

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33-1,88 (9H, m), 2,03-2,14 (1H, m), 2,28-2,41 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,85 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,88-3,11 (2H, m), 3,74-4,02 (6H, m), 9,6-9,26 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-15

MS (ESI, m/z): 425 (M + H)⁺

5 Ejemplo de referencia 8-16

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,35-1,90 (9H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,41 (1H, t, J = 11,4 Hz), 2,90-3,00 (1H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 3,80-4,00 (6H, m), 4,63 (2H, d, J = 5,0 Hz), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,60-7,70 (1H, m), 8,55-8,65 (1H, m), 9,98 (1H, s ancho)

10

Ejemplo de referencia 8-17

MS (ESI, m/z): 409 (M + H)⁺

15 Ejemplo de referencia 8-18

MS (ESI, m/z): 441 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 8-19

20

MS (ESI, m/z): 459 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 8-20

25 MS (ESI, m/z): 398 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 8-21

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,20-1,65 (8H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,20-2,35 (10H, m), 2,46 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 2,85-3,00 (3H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,85-4,05 (6H, m), 7,20-7,40 (5H, m), 9,31 (1H, ancho)

Ejemplo de referencia 8-22

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,31-1,48 (3H, m), 1,51-1,88 (6H, m), 2,02-2,14 (1H, m), 2,28-2,39 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,81-3,07 (4H, m), 3,47-3,58 (2H, m), 3,74-4,01 (6H, m), 7,19-7,29 (1H, m), 7,51-7,58 (1H, m), 8,43-8,52 (2H, m), 9,34-9,44 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-23

40

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,33-1,48 (5H, m), 1,50-1,87 (10H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,28-2,52 (7H, m), 2,32 (3H, s), 2,88-3,09 (2H, m), 3,33-3,45 (2H, m), 3,73-4,00 (6H, m), 9,16-9,40 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-24

45

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,35-1,49 (3H, m), 1,50-1,91 (6H, m), 2,00-2,14 (1H, m), 2,29-2,42 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,90-3,13 (2H, m), 3,78-4,05 (6H, m), 4,48 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,10-7,32 (2H, m), 8,48- 8,64 (2H, m), 9,69-9,88 (1H, m)

50 Ejemplo de referencia 8-25

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,33-1,89 (13H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,20 (6H, s), 2,23-2,29 (2H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,88-3,08 (2H, m), 3,22-3,33 (2H, m), 3,75-4,01 (6H, m), 9,19-9,35 (1H, m)

55 Ejemplo de referencia 8-26

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,30-1,95 (10nH, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,20-2,40 (10H, m), 2,40-2,55 (2H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,55-3,75 (2H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 9,32 (1H, s ancho)

60

Ejemplo de referencia 8-27

MS (ESI, m/z): 423 (M + H)⁺

ES 2 613 658 T3

Ejemplo de referencia 8-28

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,30-1,50 (3H, m), 1,50-1,65 (5H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,25 (6H, s), 2,27 (3H, s), 2,35 (1H, t, J = 11,3 Hz), 2,45 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,80-2,95 (1H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 3,35-3,50 (2H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 5,19 (2H, dd, J = 34,2, 16,4 Hz), 6,90-7,05 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 9,24 (1H, ancho)

Ejemplo de referencia 8-29

10 MS (ESI, m/z): 466 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 8-30

MS (ESI, m/z): 409 (M + H)⁺

15 Ejemplo de referencia 8-31

MS (ESI, m/z): 439 (M + H)⁺

20 Ejemplo de referencia 8-32

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,85-1,30 (5H, m), 1,30-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (12H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,25 (6H, s), 2,25-2,40 (4H, m), 2,44 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,90-4,05 (4H, m), 9,30 (1H, ancho)

25 Ejemplo de referencia 8-33

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,70 (6H, m), 1,70-1,85 (1H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,10-2,55 (16H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 3,35-3,50 (2H, m), 3,80-4,00 (4H, m), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,10-7,25 (3H, m)

30 Ejemplo de referencia 8-34

35 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,93 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,30-1,90 (12H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,38 (1H, t, J = 11,3 Hz), 2,47 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 9,33 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 8-35

40 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33-1,49 (3H, m), 1,52-1,88 (6H, m), 2,01-2,14 (1H, m), 2,25-2,39 (1H, m), 2,32 (6H, s), 2,32 (3H, s), 2,43-2,52 (2H, m), 2,77-3,09 (6H, m), 3,43-3,54 (2H, m), 3,77-3,99 (6H, m), 7,10-7,22 (4H, m), 9,28-9,42 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-36

45 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,02 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,26-1,48 (5H, m), 1,51-1,88 (8H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,33-2,41 (1H, m), 2,49-2,60 (6H, m), 2,87-3,07 (2H, m), 3,30-3,39 (2H, m), 3,61-3,86 (2H, m), 3,90-4,01 (4H, m), 9,15-9,38 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-37

50 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28-1,48 (7H, m), 1,50-1,88 (12H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,28-2,51 (7H, m), 2,31 (3H, s), 2,87-3,09 (2H, m), 3,32-3,45 (2H, m), 3,61-3,86 (2H, m), 3,89-4,02 (4H, m), 9,13-9,37 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-38

55 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28-1,48 (5H, m), 1,50-1,88 (12H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,31-2,42 (1H, m), 2,47-2,58 (4H, m), 2,58-2,67 (2H, m), 2,88-3,08 (2H, m), 3,36-3,47 (2H, m), 3,61-3,86 (2H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 9,17-9,42 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-39

60 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,02 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,30-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (8H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,33-2,41 (1H, m), 2,45-2,65 (6H, m), 2,85-3,10 (2H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,55-3,85 (2H, m), 3,88-4,02 (4H, m), 9,27 (1H, s ancho)

ES 2 613 658 T3

Ejemplo de referencia 8-40

MS (ESI, m/z): 451 (M + H)⁺

5 Ejemplo de referencia 8-41

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,25-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (6H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,20-2,40 (10H, m), 2,45 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,90-3,00 (1H, m), 3,30-3,60 (7H, m), 3,80-4,05 (6H, m), 9,14 (1H, ancho)

10 Ejemplo de referencia 8-42

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,34-1,48 (3H, m), 1,51-1,87 (6H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,28-2,42 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,75-2,83 (2H, m), 2,89-3,07 (2H, m), 3,51-3,59 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,75-3,99 (6H, m), 6,65-6,70 (1H, m), 7,30-7,35 (1H, m), 9,17-9,41 (1H, m)

15

Ejemplo de referencia 8-43

MS (ESI, m/z): 465 (M + H)⁺

20 Ejemplo de referencia 8-44

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,33-1,48 (3H, m), 1,51-1,88 (6H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,27-2,39 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,88-3,07 (2H, m), 3,55-3,64 (2H, m), 3,74-4,01 (6H, m), 4,08-4,17 (2H, m), 6,91-6,96 (1H, m), 7,04-7,11 (1H, m), 7,40-7,50 (1H, m), 9,38-9,50 (1H, m)

25

Ejemplo de referencia 8-45

MS (ESI, m/z): 487 (M + H)⁺

30 Ejemplo de referencia 8-46

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 0,96 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,23 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,33-1,90 (9H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,25 (6H, s), 2,26-2,43 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,62-2,75 (1H, m), 2,87-3,08 (2H, m), 3,14-3,24 (1H, m), 3,27-3,39 (1H, m), 3,74-4,02 (6H, m), 9,18-9,43 (1H, m)

35

Ejemplo de referencia 8-47

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 0,91 (9H, s), 1,30-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (6H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,20-2,35 (10H, m), 2,44 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,78 (2H, s ancho), 3,90-4,00 (4H, m), 8,89 (1H, ancho)

40

Ejemplo de referencia 8-48

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 1,19 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33-1,49 (3H, m), 1,51-1,94 (6H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,24 (6H, s), 2,29-2,43 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,89-3,08 (2H, m), 3,67-4,03 (7H, m), 9,13-9,27 (1H, m)

45

Ejemplo de referencia 8-49

50 RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29-1,49 (5H, m), 1,49-1,88 (10H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,25-2,41 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,87-3,09 (2H, m), 3,25-3,36 (2H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 3,89-4,01 (4H, m), 9,20-9,38 (1H, m)

55

Ejemplo de referencia 8-50

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26-1,90 (17H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,20 (6H, s), 2,22-2,39 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,87-3,07 (2H, m), 3,22-3,33 (2H, m), 3,61-3,86 (2H, m), 3,90-4,01 (4H, m), 9,21-9,36 (1H, m)

60

Ejemplo de referencia 8-51

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,00 (12H, d, J = 6,5 Hz), 1,24-1,88 (13H, m), 2,02-2,14 (1H, m), 2,30-2,42 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,50-2,61 (2H, m), 2,86-3,08 (4H, m), 3,21-3,31 (2H, m), 3,61-3,86 (2H, m), 3,88-4,00 (4H, m), 9,11-9,37 (1H, m)

ES 2 613 658 T3

Ejemplo de referencia 8-52

MS (ESI, m/z): 479 (M + H)⁺

5 Ejemplo de referencia 8-53

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,30-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (10H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,25-2,40 (6H, m), 2,85-3,10 (2H, m), 3,25-3,35 (2H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 9,30 (1H, s)

10 Ejemplo de referencia 8-54

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,30-1,90 (15H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,15-2,40 (12H, m), 2,85-3,10 (2H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 9,20-9,35 (1H, m)

15 Ejemplo de referencia 8-55

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29-1,88 (13H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,30 (6H, s), 2,34-2,47 (5H, m), 2,88-3,08 (2H, m), 3,35-3,47 (2H, m), 3,59-3,86 (4H, m), 3,89-4,00 (4H, m), 4,07-4,15 (2H, m), 9,73-10,02 (1H, m)

20 Ejemplo de referencia 8-56

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,02 (6H, s), 1,24 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,35-1,89 (9H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,22 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,35-2,46 (1H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,26 (2H, d, J = 4,8 Hz), 3,75-4,01 (6H, m), 9,16-9,46 (1H, m)

25 Ejemplo de referencia 8-57

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28-1,89 (14H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,22-2,74 (10H, m), 2,29 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,85-3,10 (2H, m), 3,33-3,46 (2H, m), 3,60-3,87 (2H, m), 3,88-4,02 (4H, m), 9,13-9,42 (1H, m)

30 Ejemplo de referencia 8-58

MS (ESI, m/z): 455 (M + H)⁺

35 Ejemplo de referencia 8-59

MS (ESI, m/z): 467 (M + H)⁺

40 Ejemplo de referencia 8-60

MS (ESI, m/z): 441 (M + H)⁺

45 Ejemplo de referencia 8-61

MS (ESI, m/z): 455 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 8-62

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,02 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,29-1,48 (3H, m), 1,51-1,87 (6H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,26-2,38 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,49-2,63 (6H, m), 2,89-2,98 (1H, m), 3,3-3,16 (1H, m), 3,31-3,40 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,86-4,02 (4H, m), 9,16-9,36 (1H, m)

55 Ejemplo de referencia 8-63

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,35-1,49 (3H, m), 1,51-1,88 (6H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,30-2,41 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,48-2,55 (2H, m), 2,88-3,08 (2H, m), 3,44-3,51 (2H, m), 3,52-3,61 (4H, m), 3,75-4,02 (6H, m), 9,30-9,45 (1H, m)

60 Ejemplo de referencia 8-64

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,33-1,49 (3H, m), 1,49-1,88 (6H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,29-2,40 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,56-2,68 (1H, m), 2,84-3,09 (4H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 3,41-3,49 (2H, m), 3,75-4,01 (6H, m), 9,27-9,38 (1H, m)

ES 2 613 658 T3

Ejemplo de referencia 8-65

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,30-1,87 (15H, m), 2,3-2,12 (1H, m), 2,28-2,52 (7H, m), 2,31 (3H, s), 2,89-2,99 (1H, m), 3,04-3,16 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,36-3,45 (2H, m), 3,88-4,00 (4H, m), 9,18-9,33 (1H, m)

5

Ejemplo de referencia 8-66

MS (ESI, m/z): 482 (M + H)⁺

10 Ejemplo de referencia 8-67

MS (ESI, m/z): 453 (M + H)⁺

15 Ejemplo de referencia 8-68

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,91 (6H, s), 1,29-1,89 (8H, m), 2,3-2,12 (1H, m), 2,15 (2H, s), 2,24-2,40 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,32 (3H, s), 2,91-3,01 (1H, m), 3,7-3,20 (1H, m), 3,19 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,33 (3H, s), 3,88-4,00 (4H, m), 9,39-9,51 (1H, m)

20 Ejemplo de referencia 8-69

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,17 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,23-1,88 (11H, m), 1,99-2,11 (1H, m), 2,22 (6H, s), 2,25-2,36 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,91-3,01 (1H, m), 3,23-3,62 (7H, m), 3,77-4,06 (6H, m), 8,28-9,94 (1H, m)

25 Ejemplo de referencia 8-70

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,17 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,25-1,88 (13H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,23-2,38 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,89-3,00 (1H, m), 3,20-3,62 (7H, m), 3,75-4,10 (6H, m), 8,55-9,77 (1H, m)

30 Ejemplo de referencia 8-71

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,30-0,55 (4H, m), 0,90-1,05 (1H, m), 1,35-1,90 (11H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,24 (6H, s), 2,30-2,45 (6H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,25-3,35 (2H, m), 3,75 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,90-4,00 (4H, m), 9,32 (1H, s ancho)

35

Ejemplo de referencia 8-72

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,02 (6H, s), 1,29-1,49 (3H, m), 1,50-1,88 (6H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,22 (6H, s), 2,28-2,40 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,91-3,02 (1H, m), 3,16-3,39 (3H, m), 3,33 (3H, s), 3,46-3,58 (2H, m), 3,76-4,07 (6H, m), 8,26-9,55 (1H, m)

40

Ejemplo de referencia 8-73

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,02 (6H, s), 1,33-1,87 (11H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,35-2,45 (1H, m), 2,85-3,10 (2H, m), 3,25 (2H, d, J = 4,8 Hz), 3,60-3,84 (2H, m), 3,88-4,01 (4H, m), 9,09-9,47 (1H, m)

45

Ejemplo de referencia 8-74

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,86-0,97 (3H, m), 0,91 (6H, s), 1,34-1,50 (3H, m), 1,51-1,88 (8H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,14 (2H, s), 2,28 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,33-2,42 (1H, m), 2,88-3,11 (2H, m), 3,19 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,59-3,83 (2H, m), 3,88-4,02 (4H, m), 9,29-9,52 (1H, m)

50

Ejemplo de referencia 8-75

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,87 (6H, t, J = 7,4 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,34-1,88 (13H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,32 (6H, s), 2,35-2,43 (1H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,30 (2H, d, J = 5,0 Hz), 3,75-4,01 (6H, m), 9,10-9,45 (1H, m)

55

60 Ejemplo de referencia 8-76

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,91 (6H, s), 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,34-1,50 (3H, m), 1,51-1,89 (6H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,14 (2H, s), 2,28 (6H, s), 2,32 (3H, s), 2,33-2,42 (1H, m), 2,90-3,12 (2H, m), 3,19 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,75-4,00 (6H, m), 9,33-9,47 (1H, m)

ES 2 613 658 T3

Ejemplo de referencia 8-77

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,30-1,47 (3H, m), 1,51-1,75 (5H, m), 1,79-1,88 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,24-2,37 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,85-2,93 (1H, m), 2,94-3,05 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,41-3,56 (4H, m), 3,73-4,00 (6H, m), 6,63-6,78 (3H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 9,30-9,41 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-78

10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28-1,89 (13H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,33-2,43 (1H, m), 2,52-2,63 (4H, m), 2,86-3,08 (2H, m), 3,34-3,45 (2H, m), 3,55-3,87 (4H, m), 3,89-4,01 (4H, m), 9,45-9,69 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-79

15 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,99 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,22-1,36 (2H, m), 1,38-2,02 (11H, m), 2,12-2,26 (2H, m), 2,46-2,59 (6H, m), 2,82-2,95 (2H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,25-3,34 (2H, m), 3,48-3,66 (2H, m), 3,91-4,03 (4H, m), 4,07-4,19 (1H, m), 7,17-7,35 (5H, m), 9,10-9,34 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-80

20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,22-2,1 (19H, m), 2,12-2,26 (2H, m), 2,28-2,49 (6H, m), 2,81-2,94 (2H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,28-3,40 (2H, m), 3,47-3,65 (2H, m), 3,90-4,03 (4H, m), 4,08-4,19 (1H, m), 7,16-7,34 (5H, m), 9,07-9,34 (1H, m)

25 Ejemplo de referencia 8-81

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,21-1,36 (2H, m), 1,39-2,01 (11H, m), 2,12-2,26 (2H, m), 2,22 (6H, s), 2,36-2,44 (2H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 3,13-3,22 (1H, m), 3,29-3,38 (2H, m), 3,48-3,66 (2H, m), 3,90-4,03 (4H, m), 4,08-4,19 (1H, m), 7,17-7,35 (5H, m), 9,18-9,36 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-82

MS (ESI, m/z): 425 (M + H)⁺

35 Ejemplo de referencia 8-83

MS (ESI, m/z): 411 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 8-85

40 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33-1,87 (11H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,03-2,20 (3H, m), 2,27 (3H, s), 2,31-2,41 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,60-2,82 (2H, m), 2,91-3,10 (2H, m), 3,59-4,02 (7H, m), 9,16-9,40 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-86

45 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,28-1,49 (8H, m), 1,45 (9H, s), 1,51-1,96 (9H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,27-2,40 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,86-3,08 (4H, m), 3,61-4,05 (9H, m), 9,30-9,45 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-87

50 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,15-1,30 (3H, m), 1,33-1,50 (3H, m), 1,50-1,95 (6H, m), 2,00-2,13 (1H, m), 2,25-2,40 (7H, m), 2,80-2,91 (2H, m), 2,91-2,98 (1H, m), 2,98-3,08 (1H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 3,75-3,90 (2H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 9,59 (1H, d, J = 6,4 Hz)

55 Ejemplo de referencia 8-88

60 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,30-1,50 (3H, m), 1,50-1,95 (8H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,25-2,45 (7H, m), 2,80-2,96 (3H, m), 2,97-3,10 (1H, m), 3,50-3,80 (4H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 4,30-4,50 (1H, m), 9,59 (1H, d, J = 6,4 Hz)

Ejemplo de referencia 8-89

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,35-1,90 (10H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,10-2,30 (8H, m), 2,44 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,80-2,95 (2H, m), 3,21 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,30-3,40 (2H, m), 3,45-3,60 (2H, m), 3,90-4,05 (4H, m),

ES 2 613 658 T3

4,13 (1H, d, J = 13,5 Hz), 7,15-7,35 (5H, m), 9,30 (1H, ancho)

Ejemplo de referencia 8-90

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,85-0,90 (6H, m), 1,12 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,35-2,05 (10H, m), 2,11 (2H, s), 2,15-2,35 (7H, m), 2,85-3,00 (2H, m), 3,05-3,20 (2H, m), 3,21 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,60-3,75 (2H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 4,14 (1H, d, J = 13,7 Hz), 7,15-7,35 (5H, m), 9,34 (1H, ancho)

Ejemplo de referencia 8-91

10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,35-0,42 (2H, m), 0,44-0,52 (2H, m), 0,91 (6H, s), 0,93-1,05 (1H, m), 1,35-1,50 (3H, m), 1,50-1,73 (4H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 2,00-2,11 (1H, m), 2,15 (2H, s), 2,20-2,44 (10H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,10-3,30 (3H, m), 3,76 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,90-4,00 (4H, m), 9,42 (1H, s ancho)
[α] $_D^{28}$ = -10,39° (c=0,28, MeOH)

15 Ejemplo de referencia 8-92

20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,22 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,34-1,90 (8H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,25-2,45 (4H, m), 2,45-2,65 (7H, m), 2,85-3,10 (2H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,70-3,91 (2H, m), 3,91-4,00 (4H, m), 9,27 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 8-93

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,34 (6H, s), 1,35-1,90 (9H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,20-2,45 (10H, m), 2,49 (2H, s), 2,90-3,10 (2H, m), 3,70-3,88 (2H, m), 3,88-4,00 (4H, m), 9,35 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 8-94

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,87 (6H, t, J = 7,6 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,30-1,90 (13H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,20-2,45 (10H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,30 (2H, d), 3,75-4,00 (6H, m), 9,15-9,45 (1H, m)

Ejemplo de referencia 8-95

35 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,24 (3H, t), 1,35-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (6H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,20-2,50 (12H, m), 2,85-3,10 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,75-4,00 (6H, m), 9,20-9,40 (1H, m)
[α] $_D^{27}$ = -12,97° (c=0,33, MeOH)

Ejemplo de referencia 8-96

40 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,35-0,45 (2H, m), 0,45-0,55 (2H, m), 0,90-1,05 (1H, m), 1,30-1,90 (9H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,25 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,38 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,44 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,90-3,00 (1H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,33-3,45 (2H, m), 3,76 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,90-4,00 (4H, m), 9,29 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 8-98

45 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,30-1,90 (8H, m), 1,90-2,02 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,25 (6H, s), 2,44 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,70-3,32 (6H, m), 3,33-3,45 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,90-4,00 (5H, m), 9,23 (1H, s ancho)

50 Ejemplo de referencia 8-99

55 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,91 (6H, s), 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,35-1,50 (3H, m), 1,50-1,90 (6H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,15 (2H, s), 2,28 (6H, s), 2,60-2,70 (1H, m), 2,75-3,15 (3H, m), 3,19 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,70-4,00 (6H, m), 4,40-4,65 (2H, m), 9,38 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 8-100

MS (ESI, m/z): 507 (M + H)⁺

60 Ejemplo de referencia 9-1

1-[[[(3'R*,4'aR*,8'aR*)Octahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]carbonil]-1-butil-3-[2-(dietilamino)etil]urea

A una mezcla de 1-[[[(3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'benciloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]carbonil]-1-butil-

3-[2-(dietilamino)etil]urea (ejemplo de referencia 8-79) (177 mg) y etanol (6,0 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (70 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se pasó a través de una capa de Celite (marca registrada) y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (142 mg).

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,02 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,29-1,86 (13H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 2,48-2,62 (6H, m), 2,76-2,95 (2H, m), 3,13-3,22 (1H, m), 3,28-3,38 (2H, m), 3,62-3,83 (2H, m), 3,90-4,01 (4H, m), 9,05-9,40 (1H, m)

10 Los Ejemplos de referencia 9-2 a 9-5 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 9-1 utilizando las bencilaminas correspondientes en lugar de 1-[[[(3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'benciloctahidro-1'H-espiro[2,6'-quinolin-1,3-dioxolano]-3'-il]carbonil]-1-butil-3-[2-(dietilamino)etil]urea . Estos se ilustran en la Tabla 8.

[Tabla 8]

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
9-1		9-4	
9-2		9-5	
9-3			

15 Las estructuras del Ejemplo de referencia 9-1 a 9-5 en la Tabla 8 indican la configuración relativa.

Los datos físicos de los ejemplos de referencia 9-2 a 9-5 se muestran a continuación.

Ejemplo de referencia 9-2

20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29-1,87 (19H, m), 2,17-2,53 (7H, m), 2,74-2,95 (2H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,33-3,44 (2H, m), 3,62-3,83 (2H, m), 3,90-4,01 (4H, m), 8,98-9,47 (1H, m)

Ejemplo de referencia 9-3

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,27-1,87 (13H, m), 2,17-2,29 (1H, m), 2,25 (6H, s), 2,39-2,48 (2H, m), 2,73-2,97 (2H, m), 3,12-3,23 (1H, m), 3,31-3,42 (2H, m), 3,63-3,84 (2H, m), 3,91-4,02 (4H, m), 9,14-9,46 (1H, m)

Ejemplo de referencia 9-4

30 MS (ESI, m/z): 397 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 9-5

MS (ESI, m/z): 425 (M + H)⁺

35 Ejemplo de referencia 10-1

1-[[[(3R,4aR,8aR)-1-Metil-6-oxodecahidroquinolin-3-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea

A 1-[[[(3'R,4'aR,8'aR)-1'-metilooctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea (ejemplo de referencia 8-1) (2,366 g) se le añadieron 2 moles/L de ácido clorhídrico (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de añadir éter dietílico a la mezcla de reacción y lavar, la capa acuosa se alcalinizó con carbonato de potasio. La mezcla se extrajo con una mezcla disolvente de cloruro de metileno/metanol (cloruro de metileno:metanol = 9:1). Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, ésta se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,605 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,90 (6H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,10-2,55 (17H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 9,22 (1H, s ancho)

$[\alpha]_D^{28} = -37,56^\circ$ (c=0,38, MeOH)

Ejemplo de referencia 10-7

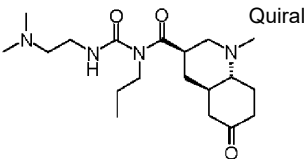
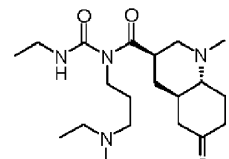
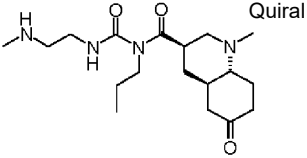
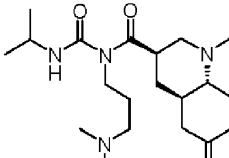
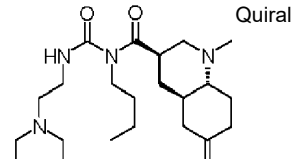
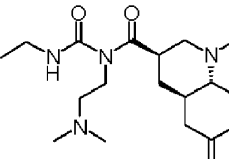
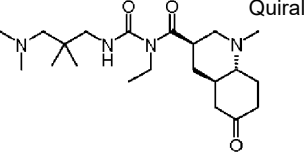
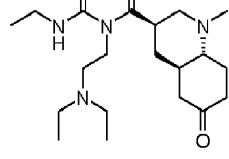


1-[[[(3R*,4aR*,8aR*)-1-Metil-6-oxodecahidroquinolin-3-il]carbonil]-1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilurea

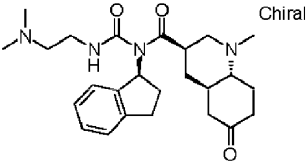
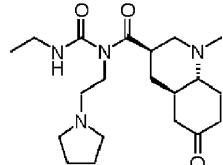
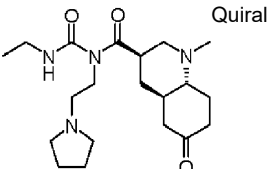
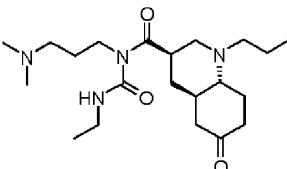
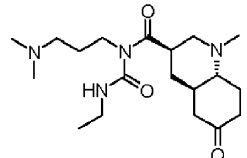
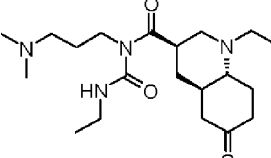
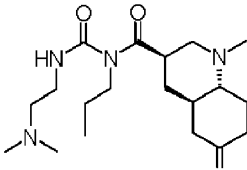
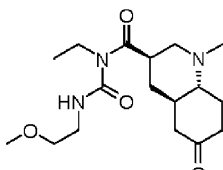
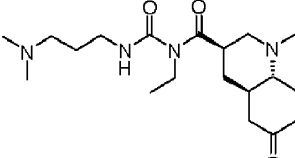
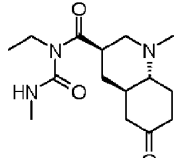
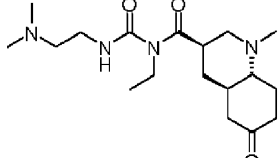
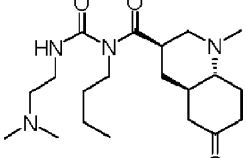
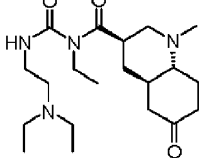
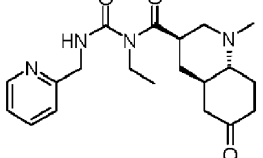
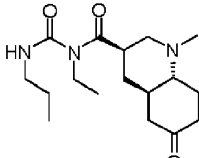
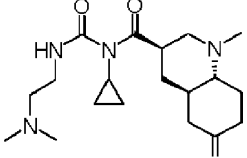
A 1-[[[(3'R,4'aR*,8'aR*)-1'-metilooctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]carbonil]-1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilurea (ejemplo de referencia 7-2) (2,305 g) se le añadieron 2 moles/L de ácido clorhídrico (103 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó con carbonato de potasio. La mezcla se extrajo con una mezcla disolvente de cloruro de metileno/metanol (cloruro de metileno:metanol = 9:1). Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, esta se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,084 g).

MS (ESI, m/z): 367 (M + H)⁺

Los Ejemplos de referencia 10-2 a 10-6 y los ejemplos de referencia 10-8 a 10-10 se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 10-1 o el Ejemplo de referencia 10-7 utilizando los cetales correspondientes en lugar de 1-[[[(3'R,4'aR,8'aR)-1'-metilooctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea. Estos se ilustran en la Tabla 9.

[Tabla 9]

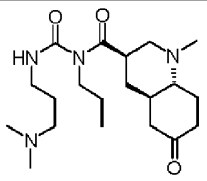
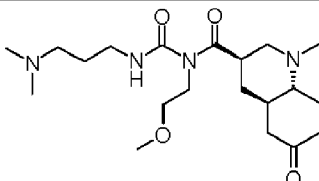
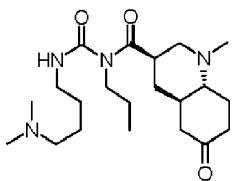
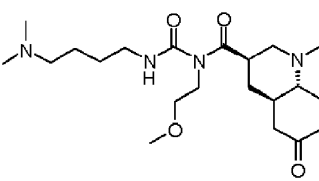
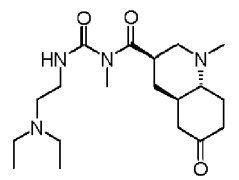
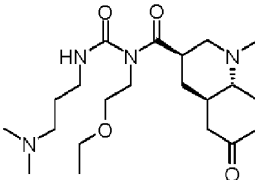
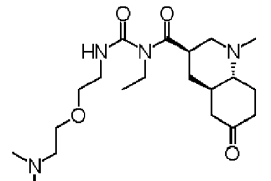
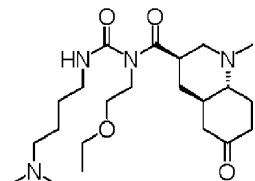
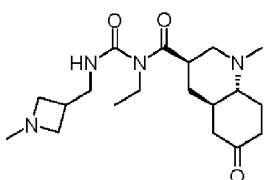
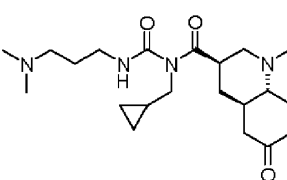
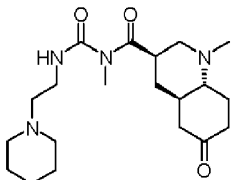
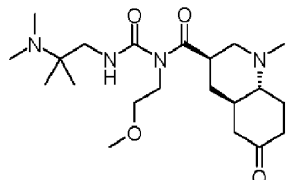
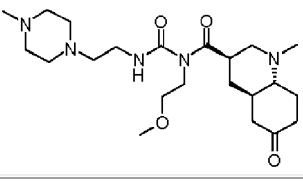
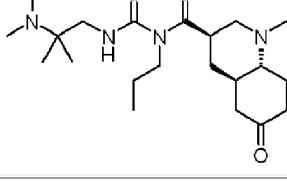
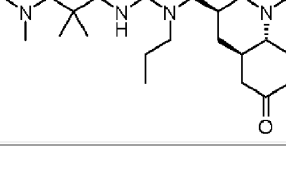
Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
10-1		10-8	
10-2		10-9	
10-3		10-10	
10-4		10-11	
10-5		10-12	

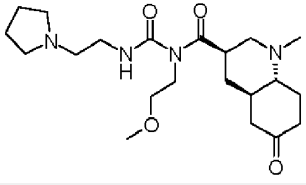
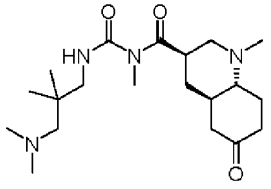
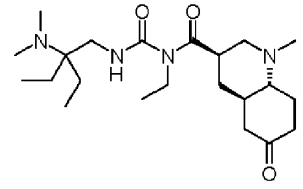
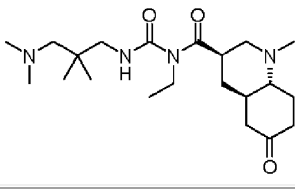
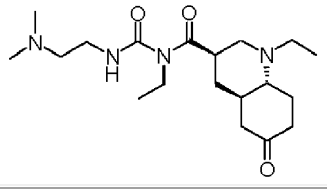
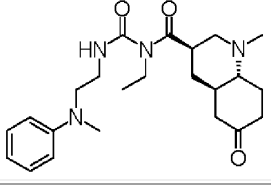
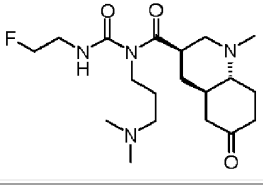
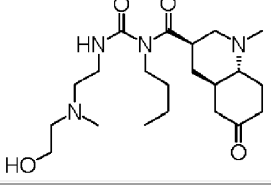
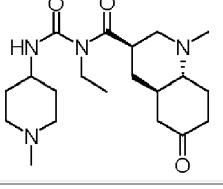
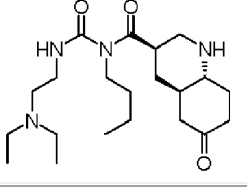
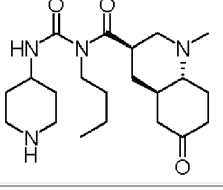
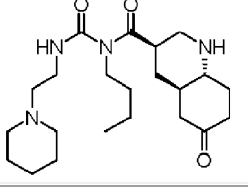
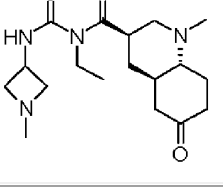
Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
	 <p>Chiral</p>		
10-6	 <p>Quiral</p>	10-13	
10-7		10-14	
10-15		10-22	
10-16		10-23	
10-17		10-24	
10-18		10-25	
10-19		10-26	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
10-20		10-27	
10-21		10-28	
10-29		10-36	
10-30		10-37	
10-31		10-38	
10-32		10-39	
10-33		10-40	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
10-34		10-41	
10-35		10-42	
10-43		10-50	
10-44		10-51	
10-45		10-52	
10-46		10-53	
10-47		10-54	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
10-48		10-55	
10-49		10-56	
10-57		10-64	
10-58		10-65	
10-59		10-66	
10-60		10-67	
10-61		10-68	
10-62		10-69	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
			
10-63		10-70	
10-71		10-78	
10-72		10-79	
10-73		10-80	
10-74		10-81	
10-75		10-82	
10-76		10-83	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
			
10-77		10-84	
10-85		10-92	
10-86		10-93	
10-87		10-94	
10-88		10-95	
10-89		10-96	

Ejemplo de referencia	Estructura	Ejemplo de referencia	Estructura
10-90		10-97	
10-91		10-98	
10-99		10-104	
10-100		10-105	
10-101		10-106	
10-102		10-107	
10-103		10-108	

Las estructuras del ejemplo de referencia 10-1 a 10-6, 10-57 y 10-102 a 10-107 en la Tabla 9 indican la configuración absoluta, y las estructuras del ejemplo de referencia 10-7 a 10-56, 10-58 a 10-101 y 10-108 en la Tabla 9 indican la configuración relativa.

ES 2 613 658 T3

Los datos físicos de los ejemplos de referencia 10-2 a 10-6 y de los ejemplos referencia 10-8 a 10-108 se muestran a continuación.

- 5 Ejemplo de referencia 10-2
MS (ESI, m/z): 353 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-3
10 MS (ESI, m/z): 409 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-4
15 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,91 (6H, s), 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,50-1,65 (2H, m), 1,70-1,90 (2H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,10-2,60 (17H, m), 2,95-3,15 (2H, m), 3,20 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,75-3,90 (2H, m), 9,35 (1H, s ancho)
- Ejemplo de referencia 10-5
20 MS (ESI, m/z): 441 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-6
MS (ESI, m/z): 379 (M + H)⁺
- 25 Ejemplo de referencia 10-8
MS (ESI, m/z): 395 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-9
30 MS (ESI, m/z): 381 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-10
35 MS (ESI, m/z): 353 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-11
40 MS (ESI, m/z): 381 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-12
MS (ESI, m/z): 379 (M + H)⁺
- 45 Ejemplo de referencia 10-13
50 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,40-1,65 (4H, m), 1,65-1,95 (4H, m), 2,10-2,25 (7H, m), 2,25-2,60 (9H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,10-3,35 (3H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 9,40 (1H, s ancho)
- Ejemplo de referencia 10-14
55 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,03 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,40-1,65 (2H, m), 1,65-1,95 (4H, m), 2,10-2,25 (7H, m), 2,25-2,50 (7H, m), 2,55 (1H, t, J = 11,1 Hz), 2,70-2,90 (2H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 3,10-3,35 (3H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 9,41 (1H, s ancho)
- Ejemplo de referencia 10-15
60 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,40-1,70 (4H, m), 1,70-1,90 (2H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 2,10-2,60 (17H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,30-3,50 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 9,22 (1H, s ancho)
- Ejemplo de referencia 10-16
MS (ESI, m/z): 367 (M + H)⁺

- Ejemplo de referencia 10-17
MS (ESI, m/z): 353 (M + H)+
- 5 Ejemplo de referencia 10-18
MS (ESI, m/z): 381 (M + H)+
- 10 Ejemplo de referencia 10-19
MS (ESI, m/z): 324 (M + H)+
- Ejemplo de referencia 10-20
- 15 MS (ESI, m/z): 386 (M + H)+
- Ejemplo de referencia 10-21
MS (ESI, m/z): 354 (M + H)+
- 20 Ejemplo de referencia 10-22
MS (ESI, m/z): 340 (M + H)+
- 25 Ejemplo de referencia 10-23
MS (ESI, m/z): 296 (M + H)+
- Ejemplo de referencia 10-24
- 30 MS (ESI, m/z): 381 (M + H)+
- Ejemplo de referencia 10-25
- 35 MS (ESI, m/z): 373 (M + H)+
- Ejemplo de referencia 10-26
MS (ESI, m/z): 365 (M + H)+
- 40 Ejemplo de referencia 10-27
MS (ESI, m/z): 397 (M + H)+
- 45 Ejemplo de referencia 10-28
MS (ESI, m/z): 415 (M + H)+
- Ejemplo de referencia 10-29
- 50 MS (ESI, m/z): 354 (M + H)+
- Ejemplo de referencia 10-30
- 55 MS (ESI, m/z): 429 (M + H)+
- Ejemplo de referencia 10-31
MS (ESI, m/z): 387 (M + H)+
- 60 Ejemplo de referencia 10-32
MS (ESI, m/z): 393 (M + H)+

- Ejemplo de referencia 10-33
 MS (ESI, m/z): 373 (M + H)⁺
- 5 Ejemplo de referencia 10-34
 MS (ESI, m/z): 381 (M + H)⁺
- 10 Ejemplo de referencia 10-35
 MS (ESI, m/z): 381 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-36
 15 MS (ESI, m/z): 379 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-37
 20 MS (ESI, m/z): 421 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-38
 MS (ESI, m/z): 422 (M + H)⁺
- 25 Ejemplo de referencia 10-39
 MS (ESI, m/z): 365 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-40
 30 MS (ESI, m/z): 395 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-41
 35 MS (ESI, m/z): 421 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-42
 40 MS (ESI, m/z): 429 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-43
 MS (ESI, m/z): 395 (M + H)⁺
- 45 Ejemplo de referencia 10-44
 MS (ESI, m/z): 457 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-45
 50 MS (ESI, m/z): 409 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-46
 55 MS (ESI, m/z): 421 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-47
 60 MS (ESI, m/z): 407 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-48

RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 6,0 Hz), 1,02 (6H, t, J = 5,6 Hz), 1,45-1,90 (6H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,30-2,65 (14H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 9,17 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 10-49

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 6,0 Hz), 1,29-1,90 (12H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,25-2,55 (14H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 9,14 (1H, s ancho)

5

Ejemplo de referencia 10-50

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,40-1,65 (2H, m), 1,65-2,05 (4H, m), 2,10-2,55 (16H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 3,30-3,65 (7H, m), 3,85-4,10 (2H, m), 9,09 (1H, ancho)

10

Ejemplo de referencia 10-51

MS (ESI, m/z): 390 (M + H)⁺

15 Ejemplo de referencia 10-52

MS (ESI, m/z): 421 (M + H)⁺

20 Ejemplo de referencia 10-53

MS (ESI, m/z): 376 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 10-54

25 MS (ESI, m/z): 443 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 10-55

MS (ESI, m/z): 367 (M + H)⁺

30

Ejemplo de referencia 10-56

MS (ESI, m/z): 395 (M + H)⁺

35 Ejemplo de referencia 10-57

MS (ESI, m/z): 367 (M + H)⁺
 $[\alpha]_D^{28} = -8,96^\circ (c=0,43, MeOH)$

40 Ejemplo de referencia 10-58

MS (ESI, m/z): 395 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 10-59

45

MS (ESI, m/z): 409 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 10-60

50 MS (ESI, m/z): 437 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 10-61

MS (ESI, m/z): 435 (M + H)⁺

55

Ejemplo de referencia 10-62

MS (ESI, m/z): 381 (M + H)⁺

60 Ejemplo de referencia 10-63

MS (ESI, m/z): 395 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 10-64

- MS (ESI, m/z): 450 (M + H)⁺
Ejemplo de referencia 10-65
- 5 MS (ESI, m/z): 381 (M + H)⁺
Ejemplo de referencia 10-66
- 10 MS (ESI, m/z): 436 (M + H)⁺
Ejemplo de referencia 10-67
- MS (ESI, m/z): 411 (M + H)⁺
15 Ejemplo de referencia 10-68
- MS (ESI, m/z): 423 (M + H)⁺
Ejemplo de referencia 10-69
- 20 MS (ESI, m/z): 397 (M + H)⁺
Ejemplo de referencia 10-70
- 25 MS (ESI, m/z): 411 (M + H)⁺
Ejemplo de referencia 10-71
- 30 MS (ESI, m/z): 367 (M + H)⁺
Ejemplo de referencia 10-72
- MS (ESI, m/z): 397 (M + H)⁺
35 Ejemplo de referencia 10-73
- MS (ESI, m/z): 365 (M + H)⁺
Ejemplo de referencia 10-74
- 40 MS (ESI, m/z): 379 (M + H)⁺
Ejemplo de referencia 10-75
- 45 MS (ESI, m/z): 438 (M + H)⁺
Ejemplo de referencia 10-76
- 50 MS (ESI, m/z): 409 (M + H)⁺
Ejemplo de referencia 10-77
- RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 0,92 (6H, s), 1,45-1,65 (2H, m), 1,70-1,95 (2H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,10-2,55 (17H, m),
2,95-3,05 (1H, m), 3,10-3,25 (3H, m), 3,34 (3H, s), 9,30-9,50 (1H, m)
- 55 Ejemplo de referencia 10-78
- MS (ESI, m/z): 411 (M + H)⁺
60 Ejemplo de referencia 10-79
- MS (ESI, m/z): 425 (M + H)⁺
Ejemplo de referencia 10-80

ES 2 613 658 T3

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,35-0,45 (2H, m), 0,45 a 0,55 (2H, m), 0,90-1,05 (1H, m), 1,45-1,65 (2H, m), 1,65-1,90 (4H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,15-2,30 (7H, m), 2,30-2,55 (10H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,15-3,40 (3H, m), 3,65-3,85 (2H, m), 9,25 (1H, s ancho)

- 5 Ejemplo de referencia 10-81
MS (ESI, m/z): 411 (M + H)⁺
- 10 Ejemplo de referencia 10-82
MS (ESI, m/z): 395 (M + H)⁺
- 15 Ejemplo de referencia 10-83
MS (ESI, m/z): 409 (M + H)⁺
- 20 Ejemplo de referencia 10-84
MS (ESI, m/z): 409 (M + H)⁺
- 25 Ejemplo de referencia 10-85
MS (ESI, m/z): 395 (M + H)⁺
- 30 Ejemplo de referencia 10-86
MS (ESI, m/z): 415 (M + H)⁺
- 35 Ejemplo de referencia 10-87
MS (ESI, m/z): 411 (M + H)⁺
- 40 Ejemplo de referencia 10-88
MS (ESI, m/z): 395 (M + H)⁺
- 45 Ejemplo de referencia 10-89
MS (ESI, m/z): 407 (M + H)⁺
- 50 Ejemplo de referencia 10-90
MS (ESI, m/z): 367 (M + H)⁺
- 55 Ejemplo de referencia 10-91
MS (ESI, m/z): 381 (M + H)⁺
- 60 Ejemplo de referencia 10-92
MS (ESI, m/z): 367 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-93
MS (ESI, m/z): 385 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-94
MS (ESI, m/z): 379 (M + H)⁺
- Ejemplo de referencia 10-95
MS (ESI, m/z): 393 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 10-96

MS (ESI, m/z): 351 (M + H)⁺

5 Ejemplo de referencia 10-97

MS (ESI, m/z): 365 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 10-98

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,40-1,90 (6H, m), 2,10-2,60 (14H, m), 2,60-2,80 (1H, m), 2,80-3,15 (4H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 4,40-4,80 (2H, m), 9,19 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 10-99

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,40-1,90 (4H, m), 2,10-2,27 (7H, m), 2,27-2,70 (8H, m), 2,80-3,05 (2H, m), 3,05-3,34 (4H, m), 3,34-3,45 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 9,14 (1H, s ancho)

Ejemplo de referencia 10-100

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,92 (6H, s), 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45-1,70 (2H, m), 1,70-1,90 (2H, m), 2,10-2,55 (14H, m), 2,65-2,80 (1H, m), 2,85-3,15 (4H, m), 3,20 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,75-3,90 (2H, m), 4,40-4,75 (2H, m), 9,31 (1H, s ancho)

25 Ejemplo de referencia 10-101

MS (ESI, m/z): 463 (M + H)⁺

Ejemplo de referencia 10-102

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: desde 0,30-0,45 (2H, m), 0,45-0,55 (2H, m), 0,70-1,10 (7H, m), 1,45-1,65 (3H, m), 1,70-1,95 (2H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,10-2,55 (16H, m), 2,90-3,10 (1H, m), 3,10-3,30 (3H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 9,35 (1H, s ancho)
[α]_D²⁸ = -21,70°(c=0,39, MeOH)

35 Ejemplo de referencia 10-103

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,02 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,45-1,65 (2H, m), 1,70-1,90 (2H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,28-2,65 (14H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,80-3,90 (2H, m), 9,18 (1H, s ancho)
[α]_D²⁸ = -31,40°(c=0,28, MeOH)

Ejemplo de referencia 10-104

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,34 (6H, s), 1,45-1,70 (2H, m), 1,70-1,90 (2H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,10-2,26 (1H, m), 2,27-2,55 (16H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,70-3,90 (2H, m), 9,27 (1H, s ancho)
[α]_D²⁸ = -20,69°(c=0,29, MeOH)

Ejemplo de referencia 10-105

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,87 (6H, t, J = 7,5 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,35-2,55 (24H, m), 2,95-3,15 (2H, m), 3,29 (2H, d, J = 4,8 Hz), 3,75-3,90 (2H, m), 9,00-9,50 (1H, m)
[α]_D²⁸ = -21,47°(c=0,44, MeOH)

55 Ejemplo de referencia 10-106

60 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40-2,55 (22H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,80-3,90 (2H, m), 9,00-9,45 (1H, m)
[α]_D²⁷ = -35,33°(c=0,42, MeOH)

Ejemplo de referencia 10-107

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,30-0,45 (2H, m), 0,45-0,60 (2H, m), 0,90-1,05 (1H, m), 1,45-1,65 (2H, m), 1,70-1,90 (3H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,10-2,55 (16H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,65-3,85 (2H, m)

m), 9,19 (1H, s ancho)
 $[\alpha]_D^{28} = -20,70^\circ (c=0,28, \text{MeOH})$

Ejemplo de referencia 10-108

5

MS (ESI, m/z): 353 (M + H)⁺

Ejemplo 1-1

10 1-[[{(4aR, 6R, 8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea (compuesto 1-1)

A una mezcla de 1-[[{(3R,4aR,8aR)-6-oxodecahidroquinolin-3-il-metil-1]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea (ejemplo de referencia 10-1) (1,602 g) y etanol (44 mL) se le añadieron malononitrilo (435 mg), morfolina (0,572 mL), seguido de azufre elemental (282 mg) mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55°C y se agitó durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: metanol al 0%-5%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (1,479 g) en forma de un sólido.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,85 (4H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (7H, m), 2,30-2,55 (7H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 4,65 (2H, s), 9,27 (1H, ancho)

$[\alpha]_D^{29} = -105,54^\circ (c=0,30, \text{MeOH})$

25 Ejemplo 1-7

1-[[{(4aR*,6R*,8aR*)-2-Amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilurea (compuesto 1-7)

30 A una mezcla de 1-[[{(3R*,4aR*,8aR*)-1-metil-6-oxodecahidroquinolin-3-il]carbonil]-1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilurea (ejemplo de referencia 10-7) (216 mg) y etanol (6 mL) se le añadieron malononitrilo (71 mg), morfolina (0,077 mL), seguido de azufre elemental (39 mg) mientras se agitaba a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 55°C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: metanol al 0%-5%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (201 mg) en forma de un sólido.

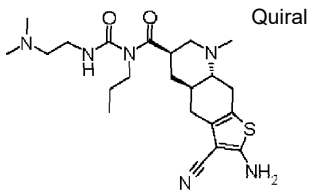
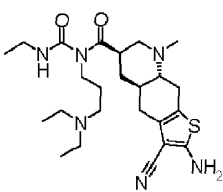
35 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,40-1,55 (1H, m), 1,65-1,90 (3H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,25 (7H, m), 2,25-2,45 (7H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,20-3,40 (3H, m), 3,65-3,85 (2H, m), 4,64 (2H, s), 9,44 (1H, s ancho)

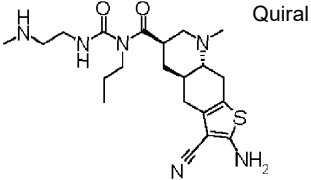
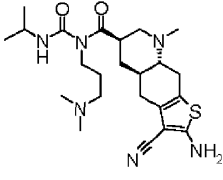
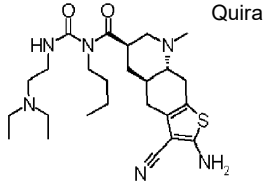
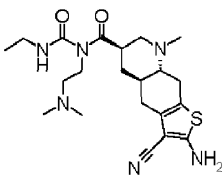
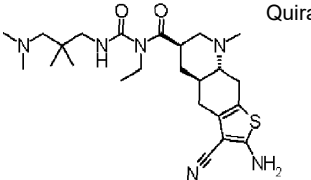
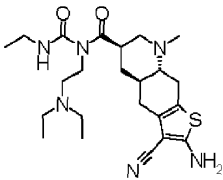
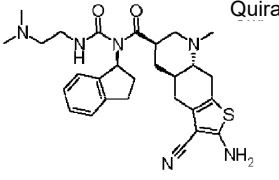
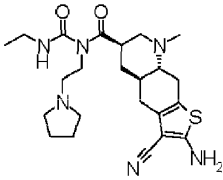
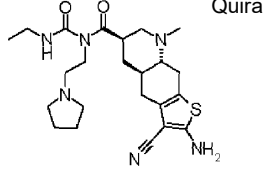
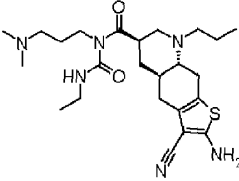
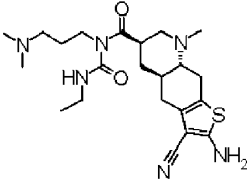
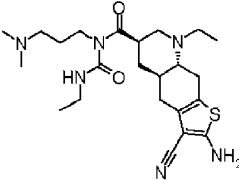
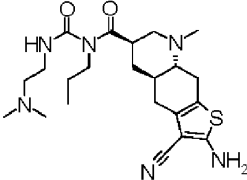
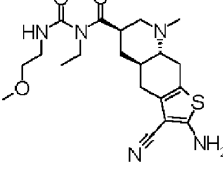
40

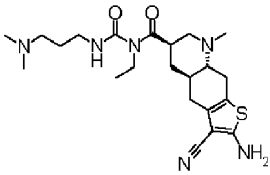
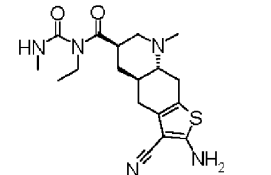
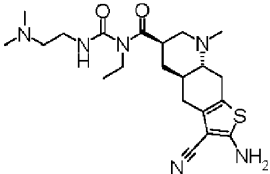
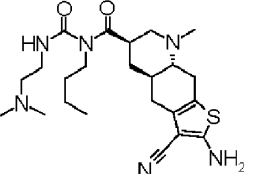
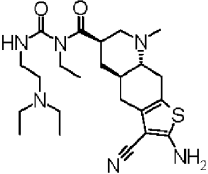
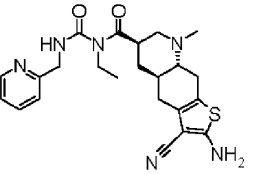
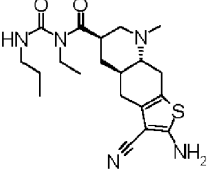
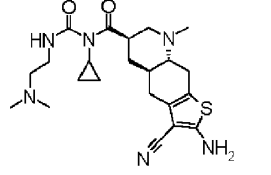
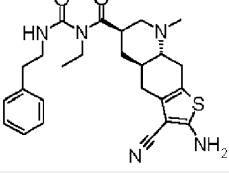
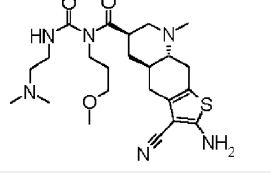
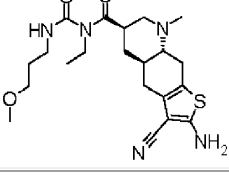
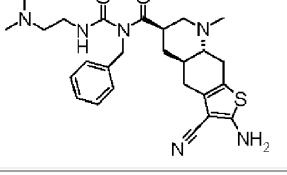
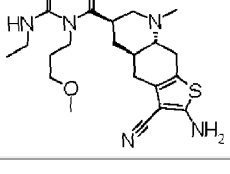
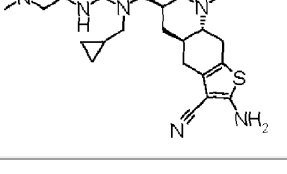
Los compuestos 1-2 a 1-6 y los compuestos 1-8 a 1-110 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo 1-1 o el ejemplo 1-7 utilizando las octahidroquinolinas y 2-cianoacetato de metilo o 2-cianoacetamida correspondientes en lugar de 1-[[{(3R,4aR,8aR)-1-metil-6-oxodecahidroquinolin-3-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea y malononitrilo. Estos se ilustran en la Tabla 10.

45

[Tabla 10]

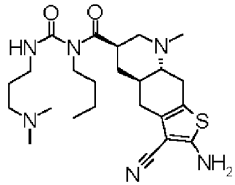
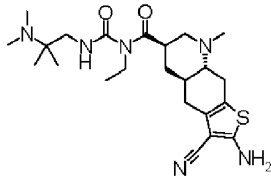
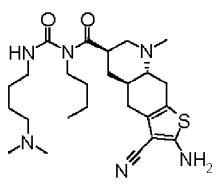
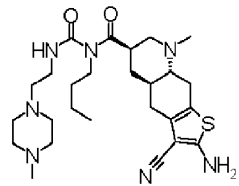
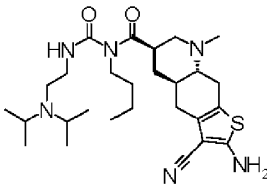
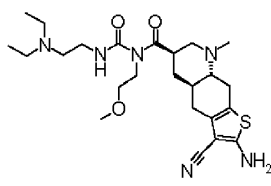
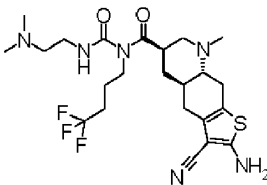
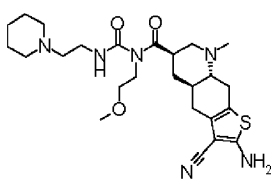
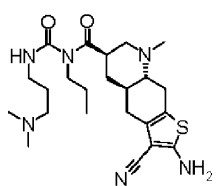
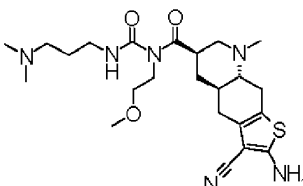
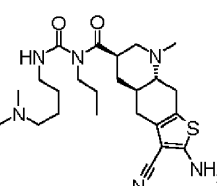
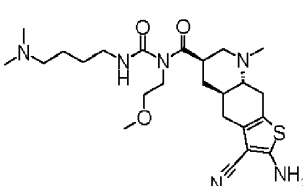
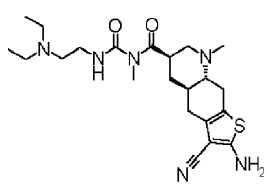
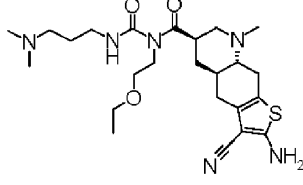
Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
1-1	 Quiral	1-8	
1-2		1-9	

Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
	 Quiral		
1-3	 Quiral	1-10	
1-4	 Quiral	1-11	
1-5	 Quiral	1-12	
1-6	 Quiral	1-13	
1-7		1-14	
1-15		1-22	
1-16		1-23	

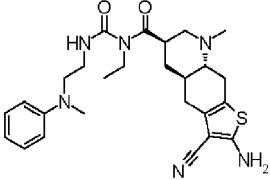
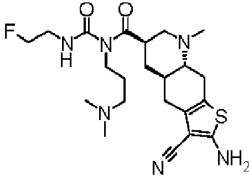
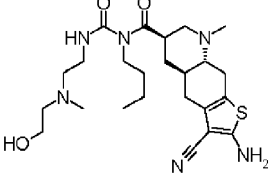
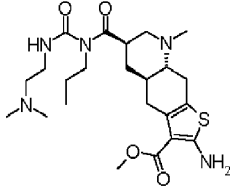
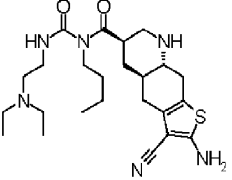
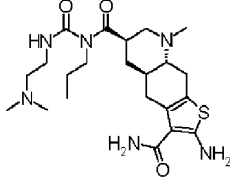
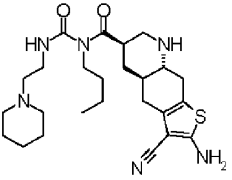
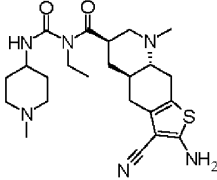
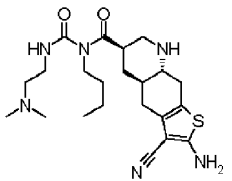
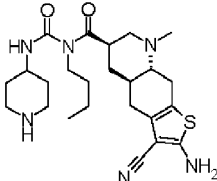
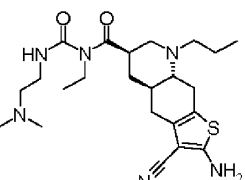
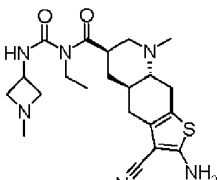
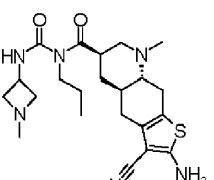
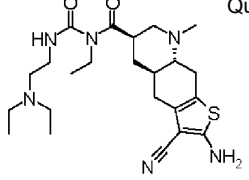
Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
			
1-17		1-24	
1-18		1-25	
1-19		1-26	
1-20		1-27	
1-21		1-28	
1-29		1-36	

Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
1-30		1-37	
1-31		1-38	
1-32		1-39	
1-33		1-40	
1-34		1-41	
1-35		1-42	
1-43		1-50	

Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
1-44		1-51	
1-45		1-52	
1-46		1-53	
1-47		1-54	
1-48		1-55	
1-49		1-56	
1-57	 Quiral	1-64	
1-58		1-65	

Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
			
1-59		1-66	
1-60		1-67	
1-61		1-68	
1-62		1-69	
1-63		1-70	
1-71		1-78	

Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
1-72		1-79	
1-73		1-80	
1-74		1-81	
1-75		1-82	
1-76		1-83	
1-77		1-84	
1-85		1-92	

Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
1-86		1-93	
1-87		1-94	
1-88		1-95	
1-89		1-96	
1-90		1-97	
1-91		1-98	
1-99		1-105	 Quiral
1-100		1-106	Quiral

Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
			Chiral
1-101		1-107	Quiral
1-102		1-108	Quiral
1-103		1-109	Quiral
1-104	Quiral	1-110	

Las estructuras del compuesto 1-1 a 1-6, 1-57 y 1-104 a 1-109 de la Tabla 10 indican la configuración absoluta, y las estructuras del compuesto 1-7 a 1-56, 1-58 a 1-103 y 1-110 en la Tabla 10 indican la configuración relativa.

5 Los datos físicos de los compuestos 1-2 a 1-6 y de los compuestos 1-8 a 1-110 se muestran a continuación.

Compuesto 1-2

10 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,40-1,90 (4H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 2,30-2,55 (8H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,77 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,90-3,15 (3H, m), 3,41 (2H, q, J = 5,8 Hz), 3,60-3,85 (2H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 9,37 (1H, s ancho)
 $[\alpha]_D^{26} = -103,02^\circ (c=0,24, MeOH)$

Compuesto 1-3

15 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,02 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,27-1,43 (2H, m), 1,46-1,64 (3H, m), 1,68-1,86 (1H, m), 1,95-2,11 (2H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 2,31-2,72 (9H, m), 2,34 (3H, s), 2,87-3,12 (3H, m), 3,28-3,41 (2H, m), 3,63-3,89 (2H, m), 4,64 (2H, s), 9,01-9,42 (1H, m)

20 Compuesto 1-4

ES 2 613 658 T3

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,92 (6H, s), 1,25 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,50-1,65 (1H, m), 1,70-1,90 (1H, m), 1,95-2,55 (16H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,17 (3H, m), 3,21 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,75-3,95 (2H, m), 4,65 (2H, s), 9,38 (1H, s ancho)
[α] $_D^{28} = -88,997^\circ$ ($c=0,33$, MeOH)

5 Compuesto 1-5

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65-1,85 (4H, m), 1,95-2,25 (11H, m), 2,25-2,40 (4H, m), 2,40-2,45 (1H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 2,85-3,00 (2H, m), 3,00-3,25 (5H, m), 4,60-4,75 (2H, m), 6,15-6,35 (1H, m) 7,10-7,30 (4H, m)
[α] $_D^{28} = -123,09^\circ$ ($c=0,45$, MeOH)

10

Compuesto 1-6

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,17 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,37-1,51 (1H, m), 1,65-1,89 (5H, m), 1,93-2,23 (3H, m), 2,25-2,47 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,54-2,78 (7H, m), 2,84-2,97 (1H, m), 2,97-3,08 (1H, m), 3,16-3,43 (3H, m), 3,53-3,96 (2H, m), 4,90 (2H, s), 9,36-9,79 (1H, m)
[α] $_D^{29} = -112,38^\circ$ ($c=0,25$, MeOH)

15

Compuesto 1-8

20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,02 (6H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,17 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,40-1,55 (1H, m), 1,65-1,90 (3H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,30-2,50 (7H, m), 2,54 (4H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,60-2,70 (1H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,15-3,35 (3H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 9,39 (1H, ancho)

Compuesto 1-9

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,18 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,35-1,55 (1H, m), 1,70-1,90 (3H, m), 1,95-2,25 (9H, m), 2,25-2,45 (7H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,15-3,45 (1H, m), 3,55-3,85 (2H, m), 3,85-4,00 (1H, m), 4,60-4,75 (2H, m), 9,38 (1H, s ancho)

30 Compuesto 1-10

RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,20-1,90 (8H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,15-2,35 (11H, m), 2,38 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,42-2,55 (1H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,90-4,01 (4H, m), 6,00-6,15 (1H, m)

35 Compuesto 1-11

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,03 (6H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,17 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,34-1,50 (1H, m), 1,69-1,87 (1H, m), 1,92-2,25 (3H, m), 2,27-2,45 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,46-2,72 (7H, m), 2,86-3,08 (2H, m), 3,16-3,88 (5H, m), 4,63 (2H, s), 9,59-10,00 (1H, m)

40

Compuesto 1-12

45 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,17 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,36-1,51 (1H, m), 1,51-1,90 (5H, m), 1,93-2,13 (2H, m), 2,13-2,25 (1H, m), 2,25-2,48 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,49-2,81 (7H, m), 2,83-3,11 (2H, m), 3,18-3,45 (3H, m), 3,57-3,93 (2H, m), 4,65 (2H, s), 9,31-9,79 (1H, m)

Compuesto 1-13

50 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,87 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,17 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,40-1,55 (3H, m), 1,65-1,90 (3H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,15-2,55 (13H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 2,85-3,00 (1H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,10-3,35 (3H, m), 3,65-3,85 (2H, m), 4,68 (2H, s ancho), 9,42 (1H, ancho)

Compuesto 1-14

55 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,01 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,17 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,35-1,55 (1H, m), 1,65-1,90 (3H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,15-2,45 (11H, m), 2,53 (1H, t, $J = 11,1$ Hz), 2,60-2,75 (2H, m), 2,75-3,10 (3H, m), 3,15-3,35 (3H, m), 3,65-3,85 (2H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 9,42 (1H, s ancho)

Compuesto 1-15

60 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 0,75-0,90 (3H, m), 1,20-1,40 (1H, m), 1,40-1,70 (3H, m), 1,80-2,25 (14H, m), 2,25-2,50 (3H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,45-3,65 (2H, m), 7,01 (2H, s), 8,67 (1H, s ancho)

Compuesto 1-16

ES 2 613 658 T3

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,18-1,35 (5H, m), 1,45-1,88 (3H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,14-2,29 (7H, m), 2,29-2,50 (6H, m), 2,60-2,72 (1H, m), 2,90-3,16 (3H, m), 3,27-3,38 (2H, m), 3,77-3,92 (2H, m), 4,67 (2H, s), 9,25 (1H, s ancho)

Compuesto 1-17

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50-1,65 (1H, m), 1,65-1,90 (1H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,55 (14H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,15 (3H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,75-4,00 (2H, m), 4,60-4,75 (2H, m), 9,28 (1H, s ancho)

10 Compuesto 1-18

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,03 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56 (1H, q, J = 12,3 Hz), 1,70-1,85 (1H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 2,30-2,45 (4H, m), 2,46 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,50-2,75 (7H, m), 2,90-3,15 (3H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,75-3,95 (2H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 9,24 (1H, s ancho)

15 Compuesto 1-19

20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45-1,65 (3H, m), 1,70-1,90 (1H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 2,30-2,50 (5H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,15 (3H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,80-4,00 (2H, m), 4,60-4,75 (2H, m), 9,25 (1H, s ancho)

Compuesto 1-20

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45-1,63 (1H, m), 1,68-1,86 (1H, m), 1,92-2,12 (2H, m), 2,15-2,29 (1H, m), 2,31-2,48 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,61-2,74 (1H, m), 2,80-3,13 (5H, m), 3,48-3,60 (2H, m), 3,78-3,95 (2H, m), 4,65 (2H, s), 7,16-7,36 (5H, m), 9,18-9,41 (1H, m)

Compuesto 1-21

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,47-1,65 (1H, m), 1,70-1,87 (3H, m), 1,96-2,13 (2H, m), 2,17-2,29 (1H, m), 2,32-2,50 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,62-2,73 (1H, m), 2,91-3,15 (3H, m), 3,31-3,48 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,80-3,95 (2H, m), 4,65 (2H, s), 9,17-9,36 (1H, m)

Compuesto 1-22

35 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,48-1,64 (1H, m), 1,70-1,87 (1H, m), 1,94-2,12 (2H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,30-2,52 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,61-2,73 (1H, m), 2,90-3,15 (3H, m), 3,38 (3H, s), 3,44-3,56 (4H, m), 3,79-3,95 (2H, m), 4,65 (2H, s), 9,30-9,45 (1H, m)

40 Compuesto 1-23

45 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,48-1,64 (1H, m), 1,70-1,86 (1H, m), 1,95-2,13 (2H, m), 2,15-2,29 (1H, m), 2,30-2,49 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,61-2,73 (1H, m), 2,87 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,91-3,17 (3H, m), 3,81-3,97 (2H, m), 4,65 (2H, s), 9,2-9,26 (1H, m)

Compuesto 1-24

50 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 0,80-0,95 (3H, m), 1,20-1,37 (3H, m), 1,38-1,54 (2H, m), 1,54-1,70 (1H, m), 1,80-2,25 (14H, m), 2,26-2,37 (2H, m), 2,37-2,47 (1H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,45-3,70 (2H, m), 7,02 (2H, s), 8,20-9,00 (1H, m)

Compuesto 1-25

55 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,50-1,70 (1H, m), 1,70-1,90 (1H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 2,30-2,45 (4H, m), 2,49 (1H, t, J = 11,3 Hz), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,05 (2H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,80-4,00 (2H, m), 4,60-4,70 (4H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,60-7,70 (1H, m), 8,55-8,65 (1H, m), 9,97 (1H, s ancho)

Compuesto 1-26

60 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,64-0,77 (2H, m), 1,08-1,34 (4H, m), 1,41-1,56 (1H, m), 1,70-1,86 (1H, m), 1,98-2,11 (2H, m), 2,16-2,49 (12H, m), 2,60-2,73 (1H, m), 2,76-2,85 (1H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 3,30-3,43 (2H, m), 3,61-3,78 (1H, m), 4,64 (2H, s ancho), 8,48 (1H, s ancho)

ES 2 613 658 T3

Compuesto 1-27

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 1,21-1,40 (1H, m), 1,50-1,78 (3H, m), 1,83-2,25 (14H, m), 2,29-2,48 (3H, m), 2,80-2,94 (2H, m), 3,00-3,13 (1H, m), 3,17-3,48 (7H, m), 3,53-3,75 (2H, m), 7,02 (2H, s), 8,71 (1H, s ancho)

5

Compuesto 1-28

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 1,16-1,34 (1H, m), 1,39-1,57 (1H, m), 1,70-1,92 (2H, m), 1,95-2,23 (11H, m), 2,26-2,42 (3H, m), 2,70-2,88 (2H, m), 2,93-3,11 (1H, m), 3,15-3,53 (3H, m), 4,77-5,09 (2H, m), 7,02 (2H, s), 7,17-7,30 (3H, m), 7,31-7,39 (2H, m), 8,88 (1H, s ancho)

10

Compuesto 1-29

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,10-1,22 (3H, m), 1,40-1,60 (1H, m), 1,70-2,10 (5H, m), 2,15-2,50 (6H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,10-3,50 (8H, m), 3,75-4,00 (2H, m), 4,67 (2H, s ancho), 9,08 (1H, s ancho)

15

Compuesto 1-30

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,30-1,45 (1H, m), 1,50-1,65 (2H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,5-2,20 (1H, m), 2,20-2,45 (11H, m), 2,47 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 2,50-2,60 (1H, m), 2,75-3,05 (5H, m), 3,35-3,50 (2H, m), 3,90-4,20 (2H, m), 4,60-4,75 (2H, m), 7,15-7,40 (5H, m), 9,29 (1H, s ancho)

20

Compuesto 1-31

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,25 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,44-1,62 (1H, m), 1,69-1,87 (1H, m), 1,94-2,12 (2H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 2,31-2,48 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,61-2,74 (1H, m), 2,81-3,12 (5H, m), 3,48-3,58 (2H, m), 3,76-3,96 (2H, m), 4,66 (2H, s), 7,19-7,30 (1H, m), 7,51-7,60 (1H, m), 8,44-8,52 (2H, m), 9,25-9,45 (1H, m)

25

Compuesto 1-32

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,38-1,48 (2H, m), 1,51-1,64 (5H, m), 1,72-1,85 (1H, m), 1,96-2,11 (2H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,36-2,52 (8H, m), 2,62-2,71 (1H, m), 2,90-3,12 (3H, m), 3,37-3,45 (2H, m), 3,79-3,93 (2H, m), 4,65 (2H, s), 9,09-9,32 (1H, m)

30

Compuesto 1-33

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 1,10 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,19 (3H, s), 3,58-3,78 (2H, m), 4,39 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 7,02 (2H, s), 7,22-7,33 (2H, m), 8,45-8,54 (2H, m), 9,04-9,21 (1H, m)

35

Compuesto 1-34

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,44-1,66 (5H, m), 1,68-1,87 (1H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,17-2,30 (3H, m), 2,21 (6H, s), 2,32-2,49 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,61-2,73 (1H, m), 2,90-3,13 (3H, m), 3,24-3,35 (2H, m), 3,79-3,93 (2H, m), 4,65 (2H, s), 9,19-9,32 (1H, m)

45

Compuesto 1-35

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,85-1,00 (6H, m), 1,40-1,65 (1H, m), 1,65-2,10 (4H, m), 2,15-2,50 (14H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,85-3,00 (2H, m), 3,05-3,20 (1H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 9,22 (1H, s ancho)

50

Compuesto 1-36

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,30-0,45 (2H, m), 0,45-0,60 (2H, m), 0,80-1,10 (1H, m), 1,50-1,65 (1H, m), 1,65-1,90 (1H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,55 (14H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,05 (2H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 4,65-4,75 (2H, m), 9,26 (1H, s ancho)

55

Compuesto 1-37

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,35-1,55 (1H, m), 1,60-1,80 (2H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,20-2,50 (13H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 2,85-3,00 (2H, m), 3,20-3,35 (1H, m), 3,35-3,50 (2H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 5,10 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 5,35 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 6,90-7,05 (2H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 9,20 (1H, ancho)

60

Compuesto 1-38

ES 2 613 658 T3

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (1H, q, J = 12,3 Hz), 1,65-1,80 (1H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,30 (3H, s), 2,30-2,65 (5H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,35-3,50 (3H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 5,15-5,50 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,72 (1H, d, J = 3,3 Hz), 9,24 (1H, ancho)

5 Compuesto 1-39

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40-1,80 (1H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,15-2,50 (13H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 2,85-3,15 (3H, m), 3,30-3,50 (2H, m), 3,65-3,80 (2H, m), 4,35-4,60 (2H, m), 4,60-4,75 (2H, m), 5,05-5,30 (2H, m), 5,80-6,05 (1H, m), 9,28 (1H, m)

10

Compuesto 1-40

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,90 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,20-1,45 (4H, m), 1,45-1,85 (4H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (7H, m), 2,30-2,55 (7H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,65-3,90 (2H, m), 4,65-4,75 (2H, m), 9,28 (1H, ancho)

15

Compuesto 1-41

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,90-1,10 (2H, m), 1,10-1,30 (3H, m), 1,45-1,85 (8H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,15-2,30 (7H, m), 2,30-2,50 (7H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,05-3,20 (1H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,55-3,80 (2H, m), 4,65-4,75 (2H, m), 9,26 (1H, ancho)

20

Compuesto 1-42

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40-1,65 (2H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 1,90-2,20 (1H, m), 2,20-2,35 (14H, m), 2,40-2,60 (4H, m), 2,80-2,95 (3H, m), 3,35-3,50 (2H, m), 4,55-4,70 (2H, m), 4,90-5,15 (2H, m), 6,85-7,00 (1H, m), 7,10-7,25 (3H, m), 9,36 (1H, s ancho)

Compuesto 1-43

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,45-1,85 (5H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (7H, m), 2,30-2,55 (7H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,10 (3H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,65-3,90 (2H, m), 4,60-4,80 (2H, m), 9,27 (1H, s ancho)

35 Compuesto 1-44

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,47-1,63 (1H, m), 1,69-1,86 (1H, m), 1,94-2,12 (2H, m), 2,16-2,54 (5H, m), 2,32 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,62-2,72 (1H, m), 2,77-3,16 (7H, m), 3,43-3,55 (2H, m), 3,78-3,96 (2H, m), 4,65 (2H, s), 7,10-7,23 (4H, m), 9,23-9,42 (1H, m)

40

Compuesto 1-45

45 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,02 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,27-1,43 (2H, m), 1,46-1,64 (3H, m), 1,68-1,86 (1H, m), 1,95-2,11 (2H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 2,31-2,72 (9H, m), 2,34 (3H, s), 2,87-3,12 (3H, m), 3,28-3,41 (2H, m), 3,63-3,89 (2H, m), 4,64 (2H, s), 9,01-9,42 (1H, m)

Compuesto 1-46

50 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,29-1,85 (12H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 2,30-2,54 (8H, m), 2,34 (3H, s), 2,60-2,74 (1H, m), 2,88-3,14 (3H, m), 3,34-3,47 (2H, m), 3,62-3,89 (2H, m), 4,66 (2H, s), 8,96-9,43 (1H, m)

Compuesto 1-47

55 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,28-1,43 (2H, m), 1,46-1,66 (3H, m), 1,69-1,87 (5H, m), 1,95-2,13 (2H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 2,30-2,74 (9H, m), 2,34 (3H, s), 2,87-3,13 (3H, m), 3,37-3,48 (2H, m), 3,63-3,89 (2H, m), 4,64 (2H, s), 9,10-9,39 (1H, m)

Compuesto 1-48

60 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 0,84 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,94 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,20-1,40 (1H, m), 1,40-1,70 (3H, m), 1,80-2,00 (2H, m), 2,00-2,30 (6H, m), 2,35-2,55 (7H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 3,10-3,25 (2H, m), 3,45-3,70 (2H, m), 7,02 (2H, s ancho), 8,65 (1H, s ancho)

ES 2 613 658 T3

Compuesto 1-49

5 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 0,75-0,90 (3H, m), 1,25-1,70 (10H, m), 1,80-2,00 (2H, m), 2,00-2,25 (6H, m), 2,25-2,50 (7H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,45-3,65 (2H, m), 7,01 (2H, s ancho), 8,57 (1H, s ancho)

Compuesto 1-50

10 RMN H^1 (CDCl₃) δ ppm: 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,40-1,60 (1H, m), 1,65-1,85 (1H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,10-2,50 (14H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,30-3,65 (7H, m), 3,80-4,15 (2H, m), 4,60-4,75 (2H, m), 9,24 (1H, ancho)

Compuesto 1-51

15 RMN H^1 (CDCl₃) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48-1,60 (1H, m), 1,70-1,84 (1H, m), 1,95-2,11 (2H, m), 2,16-2,27 (1H, m), 2,30-2,48 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,61-2,71 (1H, m), 2,76-2,84 (2H, m), 2,89-3,13 (3H, m), 3,53-3,61 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,80-3,93 (2H, m), 4,69 (2H, s), 6,66-6,71 (1H, m), 7,32-7,37 (1H, m), 9,13-9,37 (1H, m)

Compuesto 1-52

20 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,20-1,40 (1H, m), 1,50-1,70 (1H, m), 1,80-2,25 (15H, m), 2,30-2,70 (4H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,70-3,90 (2H, m), 7,02 (2H, s ancho), 8,61 (1H, s ancho)

Compuesto 1-53

25 RMN H^1 (CDCl₃) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45-1,59 (1H, m), 1,69-1,86 (1H, m), 1,93-2,12 (2H, m), 2,15-2,28 (1H, m), 2,31-2,48 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,61-2,72 (1H, m), 2,87-3,12 (3H, m), 3,51-3,71 (2H, m), 3,76-3,97 (2H, m), 4,6-4,21 (2H, m), 4,71 (2H, s), 6,89-6,98 (1H, m), 7,06-7,10 (1H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 9,36-9,49 (1H, m)

Compuesto 1-54

30 RMN H^1 (CDCl₃) δ ppm: 1,40-1,70 (2H, m), 1,80-2,10 (4H, m), 2,10-2,50 (14H, m), 2,50-2,80 (3H, m), 2,85-3,00 (3H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,65-3,95 (2H, m), 4,68 (2H, s ancho), 7,10-7,24 (3H, m), 7,24-7,32 (2H, m), 9,24 (1H, s ancho)

Compuesto 1-55

35 RMN H^1 (CDCl₃) δ ppm: 0,97 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,50-1,66 (1H, m), 1,69-1,86 (1H, m), 1,94-2,12 (2H, m), 2,15-2,29 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,30-2,53 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,60-2,77 (2H, m), 2,90-3,25 (4H, m), 3,30-3,41 (1H, m), 3,78-3,96 (2H, m), 4,66 (2H, s), 9,10-9,37 (1H, m)

Compuesto 1-56

40 RMN H^1 (CDCl₃) δ ppm: 0,93 (9H, s), 1,45-1,60 (1H, m), 1,65-1,85 (1H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,10-2,50 (14H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,85-3,00 (2H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,65-3,95 (2H, m), 4,60-4,75 (2H, m), 8,77 (1H, ancho)

Compuesto 1-57

45 RMN H^1 (CDCl₃) δ ppm: 1,21 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,47-1,65 (1H, m), 1,68-1,87 (1H, m), 1,94-2,11 (2H, m), 2,13-2,28 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,29-2,50 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,61-2,74 (1H, m), 2,90-3,13 (3H, m), 3,77-4,03 (3H, m), 4,65 (2H, s), 9,04-9,31 (1H, m)

$[\alpha]_D^{28} = -78,58^\circ (c=0,31, \text{MeOH})$

Compuesto 1-58

50 RMN H^1 (CDCl₃) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30-1,42 (2H, m), 1,45-1,86 (6H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,15-2,51 (5H, m), 2,22 (6H, s), 2,34 (3H, s), 2,61-2,73 (1H, m), 2,90-3,18 (3H, m), 3,27-3,38 (2H, m), 3,62-3,88 (2H, m), 4,66 (2H, s), 9,07-9,43 (1H, m)

Compuesto 1-59

55 RMN H^1 (CDCl₃) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,29-1,42 (2H, m), 1,44-1,85 (8H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,14-2,49 (5H, m), 2,21 (6H, s), 2,34 (3H, s), 2,62-2,74 (1H, m), 2,88-3,18 (3H, m), 3,24-3,35 (2H, m), 3,62-3,89 (2H, m), 4,67 (2H, s), 9,14-9,37 (1H, m)

ES 2 613 658 T3

Compuesto 1-60

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,00 (12H, d, J = 6,5 Hz), 1,28-1,42 (2H, m), 1,45-1,64 (3H, m), 1,69-1,86 (1H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 2,30-2,51 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,53-2,61 (2H, m), 2,62-2,73 (1H, m), 2,88-3,16 (5H, m), 3,21-3,34 (2H, m), 3,64-3,88 (2H, m), 4,64 (2H, s), 9,00-9,36 (1H, m)

Compuesto 1-61

10 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 1,50-2,50 (23H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 2,95-3,15 (1H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,50-3,75 (2H, m), 7,02 (2H, s ancho), 8,65 (1H, s ancho)

Compuesto 1-62

15 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,90 (6H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,50 (14H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,15 (3H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 4,65-4,75 (2H, m), 9,26 (1H, s ancho)

Compuesto 1-63

20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,85 (8H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (9H, m), 2,30-2,50 (5H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,15 (3H, m), 3,25-3,35 (2H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 4,65-4,75 (2H, m), 9,26 (1H, s ancho)

Compuesto 1-64

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29-1,43 (2H, m), 1,48-1,84 (4H, m), 1,92-2,11 (2H, m), 2,15-2,27 (1H, m), 2,28-2,44 (5H, m), 2,31 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,46-2,55 (1H, m), 2,61-2,72 (1H, m), 2,90-3,14 (3H, m), 3,38-3,47 (2H, m), 3,57-3,91 (4H, m), 4,05-4,21 (2H, m), 4,70 (2H, s), 9,61-10,05 (1H, m)

Compuesto 1-65

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,03 (6H, s), 1,26 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,48-1,69 (1H, m), 1,71-1,86 (1H, m), 1,94-2,13 (2H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,30-2,43 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,45-2,54 (1H, m), 2,62-2,72 (1H, m), 2,89-3,14 (3H, m), 3,27 (2H, d, J = 5,0 Hz), 3,78-3,97 (2H, m), 4,66 (2H, s), 9,05-9,42 (1H, m)

Compuesto 1-66

35 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29-1,43 (2H, m), 1,47-1,66 (3H, m), 1,70-1,86 (1H, m), 1,96-2,14 (2H, m), 2,16-2,73 (14H, m), 2,29 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,89-3,14 (3H, m), 3,36-3,46 (2H, m), 3,65-3,88 (2H, m), 4,64 (2H, s), 9,07-9,38 (1H, m)

Compuesto 1-67

40 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,02 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,40-1,55 (1H, m), 1,65-1,85 (1H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,10-2,45 (6H, m), 2,50-2,75 (7H, m), 2,80-3,10 (2H, m), 3,25-3,47 (6H, m), 3,47-3,60 (2H, m), 3,85-4,05 (2H, m), 4,63 (2H, s ancho)

45 Compuesto 1-68

50 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,30-1,90 (8H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,10-2,55 (12H, m), 2,55-2,75 (1H, m), 2,80-3,10 (2H, m), 3,30-3,45 (6H, m), 3,45-3,60 (2H, m), 3,80-4,05 (2H, m), 4,62 (2H, s ancho)

Compuesto 1-69

55 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,30-2,10 (8H, m), 2,10-2,50 (14H, m), 2,55-2,75 (1H, m), 2,80-3,10 (2H, m), 3,20-3,60 (8H, m), 3,90-4,05 (2H, m), 4,78 (2H, s ancho)

Compuesto 1-70

60 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,35-1,65 (3H, m), 1,70-1,85 (1H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,10-2,50 (16H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 2,80-3,10 (2H, m), 3,20-3,45 (6H, m), 3,50-3,60 (2H, m), 3,85-4,05 (2H, m), 4,90 (2H, s ancho)

Compuesto 1-71

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,03 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,43-1,57 (1H, m), 1,68-1,85 (1H, m), 1,94-2,11 (2H, m), 2,17-2,29 (1H, m), 2,30-2,46 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,51-2,62 (6H, m), 2,62-2,72 (1H, m), 2,90-3,03 (2H, m), 3,9-3,21 (1H, m),

ES 2 613 658 T3

3,30-3,42 (2H, m), 3,37 (3H, s), 4,66 (2H, s), 9,12-9,36 (1H, m)

Compuesto 1-72

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,48-1,62 (1H, m), 1,70-1,86 (1H, m), 1,94-2,13 (2H, m), 2,17-2,30 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,32-2,56 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,62-2,73 (1H, m), 2,90-3,13 (3H, m), 3,41-3,64 (6H, m), 3,76-3,96 (2H, m), 4,67 (2H, s), 9,12-9,55 (1H, m)

Compuesto 1-73

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,47-1,62 (1H, m), 1,70-1,87 (1H, m), 1,96-2,13 (2H, m), 2,16-2,49 (3H, m), 2,30 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,57-2,73 (2H, m), 2,85-3,13 (5H, m), 3,34-3,40 (2H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,78-3,96 (2H, m), 4,66 (2H, s), 9,23-9,43 (1H, m)

Compuesto 1-74

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,35-1,67 (7H, m), 1,70-1,85 (1H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,17-2,29 (1H, m), 2,30-2,53 (8H, m), 2,35 (3H, s), 2,61-2,72 (1H, m), 2,90-3,03 (2H, m), 3,8-3,20 (1H, m), 3,34-3,46 (2H, m), 3,37 (3H, s), 4,65 (2H, s), 9,09-9,38 (1H, m)

Compuesto 1-75

MS (ESI, m/z): 518 (M + H)⁺
compuesto 1-76

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,40-1,55 (1H, m), 1,65-1,90 (4H, m), 1,90-2,12 (3H, m), 2,13-2,26 (1H, m), 2,26-2,46 (5H, m), 2,47-2,74 (7H, m), 2,85-3,10 (2H, m), 3,25-3,47 (6H, m), 3,47-3,61 (2H, m), 3,81-4,07 (2H, m), 4,79 (2H, s ancho)

Compuesto 1-77

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,92 (6H, s), 1,43-1,57 (1H, m), 1,68-1,88 (1H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,14-2,47 (3H, m), 2,16 (2H, s), 2,29 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,59-2,72 (1H, m), 2,88-3,27 (3H, m), 3,21 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 3,36 (3H, s), 4,64 (2H, s), 9,35-9,51 (1H, m)

Compuesto 1-78

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,18 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,39-1,55 (1H, m), 1,55-1,83 (3H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,14-2,27 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,28-2,44 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,54-2,74 (1H, m), 2,83-3,09 (2H, m), 3,23-3,37 (2H, m), 3,40-3,65 (5H, m), 3,77-4,14 (2H, m), 4,66 (2H, s), 8,42-9,79 (1H, m)

Compuesto 1-79

45 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,18 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,38-1,85 (6H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,13-2,45 (5H, m), 2,22 (6H, s), 2,32 (3H, s), 2,58-2,70 (1H, m), 2,85-3,10 (2H, m), 3,20-3,34 (2H, m), 3,39-3,63 (5H, m), 3,78-4,11 (2H, m), 4,63 (2H, s), 8,30-9,74 (1H, m)

Compuesto 1-80

50 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,35-0,45 (2H, m), 0,45-0,60 (2H, m), 0,90-1,05 (1H, m), 1,45-1,65 (1H, m), 1,65-1,90 (3H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,50 (14H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,05 (2H, m), 3,15-3,40 (3H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 9,28 (1H, s ancho)

Compuesto 1-81

55 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,03 (6H, s), 1,38-1,55 (1H, m), 1,69-1,84 (1H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,12-2,28 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,29-2,47 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,56-2,72 (1H, m), 2,85-3,10 (2H, m), 3,17-3,29 (2H, m), 3,30-3,47 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,48-3,61 (2H, m), 3,77-4,04 (2H, m), 4,61 (2H, s)

Compuesto 1-82

60 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,94 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,03 (6H, s), 1,47-1,87 (4H, m), 1,94-2,12 (2H, m), 2,14-2,29 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,29-2,43 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,44-2,54 (1H, m), 2,61-2,72 (1H, m), 2,87-3,18 (3H, m), 3,27 (2H, d, $J = 5,0$ Hz), 3,59-3,88 (2H, m), 4,69 (2H, s), 8,85-9,59 (1H, m)

ES 2 613 658 T3

Compuesto 1-83

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,88-,98 (3H, m), 0,92 (6H, s), 1,47-1,86 (4H, m), 1,95-2,11 (2H, m), 2,12-2,52 (3H, m), 2,16 (2H, s), 2,29 (6H, s), 2,34 (3H, s), 2,58-2,75 (1H, m), 2,89-3,16 (3H, m), 3,20 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,62-3,85 (2H, m), 4,66 (2H, s), 9,22-9,48 (1H, m)

Compuesto 1-84

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,88 (6H, t, J = 7,5 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37-1,66 (5H, m), 1,70-1,87 (1H, m), 1,94-2,13 (2H, m), 2,15-2,54 (12H, m), 2,59-2,73 (1H, m), 2,89-3,18 (3H, m), 3,31 (2H, d, J = 4,8 Hz), 3,75-3,97 (2H, m), 4,65 (2H, s), 8,96-9,55 (1H, m)

Compuesto 1-85

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,92 (6H, s), 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46-1,66 (1H, m), 1,71-1,87 (1H, m), 1,95-2,12 (2H, m), 2,12-2,53 (3H, m), 2,16 (2H, s), 2,29 (6H, s), 2,34 (3H, s), 2,60-2,74 (1H, m), 2,89-3,17 (3H, m), 3,21 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,77-3,94 (2H, m), 4,65 (2H, s), 9,23-9,50 (1H, m)

Compuesto 1-86

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,43-1,61 (1H, m), 1,69-1,85 (1H, m), 1,91-2,12 (2H, m), 2,15-2,28 (1H, m), 2,30-2,46 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,60-2,73 (1H, m), 2,86-3,15 (3H, m), 2,97 (3H, s), 3,41-3,57 (4H, m), 3,76-3,93 (2H, m), 4,65 (2H, s), 6,64-6,79 (3H, m), 7,17-7,26 (2H, m), 9,25-9,41 (1H, m)

Compuesto 1-87

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29-1,42 (2H, m), 1,45-1,66 (2H, m), 1,68-1,84 (1H, m), 1,93-2,11 (2H, m), 2,14-2,52 (3H, m), 2,28 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,53-2,72 (5H, m), 2,87-3,13 (4H, m), 3,34-3,46 (2H, m), 3,53-3,92 (4H, m), 4,64 (2H, s), 9,40-9,72 (1H, m)

30 Compuesto 1-88
RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,02 (6H, t, J = 7,1 Hz), 1,30-1,44 (2H, m), 1,47-1,73 (4H, m), 1,99-2,46 (3H, m), 2,49-2,80 (9H, m), 2,84-3,03 (2H, m), 3,09-3,41 (3H, m), 3,63-3,89 (2H, m), 4,64 (2H, s), 8,81- 9,57 (1H, m)

Compuesto 1-89

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30-1,48 (4H, m), 1,49-1,71 (8H, m), 1,98-2,54 (9H, m), 2,57-2,79 (3H, m), 2,83-3,04 (2H, m), 3,14-3,28 (1H, m), 3,33-3,47 (2H, m), 3,64-3,87 (2H, m), 4,66 (2H, s), 8,82-9,51 (1H, m)

Compuesto 1-90

40 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,31-1,44 (2H, m), 1,48-1,69 (4H, m), 1,99-2,29 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,32-2,49 (3H, m), 2,55-2,79 (3H, m), 2,83-3,04 (2H, m), 3,15-3,29 (1H, m), 3,34-3,45 (2H, m), 3,64-3,88 (2H, m), 4,66 (2H, s), 8,93-9,47 (1H, m)

Compuesto 1-91

45 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,80-1,00 (3H, m), 1,20-1,40 (3H, m), 1,40-1,90 (4H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 2,10-2,30 (7H, m), 2,30-2,80 (8H, m), 2,80-3,10 (3H, m), 3,25-3,50 (2H, m), 3,80-3,95 (2H, m), 4,50-4,70 (2H, m), 9,31 (1H, s ancho)

Compuesto 1-92

50 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,95-1,10 (3H, m), 1,50-1,65 (1H, m), 1,95-2,10 (2NH, m), 2,15-2,30 (7H, m), 2,35-2,50 (4H, m), 2,50-3,10 (7H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,80-3,95 (2H, m), 4,66 (2H, s), 9,31 (1H, s ancho)

Compuesto 1-93

55 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,40-1,54 (1H, m), 1,69-1,88 (3H, m), 1,96-2,12 (2H, m), 2,15-2,47 (5H, m), 2,22 (6H, s), 2,32 (3H, s), 2,58-2,73 (1H, m), 2,87-3,07 (2H, m), 3,23-3,87 (5H, m), 4,47 (1H, t, J = 4,8 Hz), 4,58 (1H, t, J = 4,8 Hz), 4,65 (2H, s), 9,87-10,42 (1H, m)

Compuesto 1-94

ES 2 613 658 T3

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,40-1,90 (4H, m), 1,90-2,15 (4H, m), 2,20-2,55 (13H, m), 2,80-3,20 (4H, m), 3,30-3,50 (2H, m), 3,60-3,90 (4H, m), 5,99 (2H, s), 9,30 (1H, s ancho)

Compuesto 1-95

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,84 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,10-1,70 (4H, m), 1,70-2,05 (2H, m), 2,5-2,28 (10H, m), 2,28-2,41 (3H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 2,95-3,15 (1H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,45-3,75 (3H, m), 6,51 (2H, s ancho), 6,92 (2H, s), 8,64 (1H, s ancho)

10 Compuesto 1-96

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,19-1,31 (3H, m), 1,46-1,64 (3H, m), 1,71-1,86 (1H, m), 1,90-2,30 (7H, m), 2,27 (3H, s), 2,30-2,50 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,61-2,80 (3H, m), 2,90-3,22 (3H, m), 3,64-3,97 (3H, m), 4,64 (2H, s), 9,13-9,39 (1H, m)

15 Compuesto 1-97

20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29-1,67 (7H, m), 1,71-1,86 (1H, m), 1,90-2,12 (4H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 2,30-2,51 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,63-2,75 (3H, m), 2,90-3,12 (5H, m), 3,62-3,92 (3H, m), 4,65 (2H, s), 9,18-9,40 (1H, m)

Compuesto 1-98

25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,34 (3H, m), 1,46-1,62 (1H, m), 1,70-1,85 (1H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 2,30-2,50 (8H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,80-3,15 (5H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 3,76-3,95 (2H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,60-4,75 (2H, m), 9,50-9,65 (1H, m)

Compuesto 1-99

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,80-1,00 (3H, m), 1,40-1,90 (4H, m), 1,90-2,15 (2H, m), 2,15-2,29 (1H, m), 2,29-2,50 (8H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,80-3,15 (5H, m), 3,55-3,85 (4H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,60-4,75 (2H, m), 9,50-9,65 (1H, m)

Compuesto 1-100

35 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,90-1,00 (3H, m), 1,50-2,10 (5H, m), 2,15-2,31 (7H, m), 2,31-2,55 (4H, m), 2,55-2,77 (2H, m), 2,77-2,94 (1H, m), 2,94-3,17 (4H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,51-3,86 (2H, m), 4,40-4,80 (4H, m), 9,24 (1H, s ancho)

Compuesto 1-101

40 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,40-1,85 (2H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 2,15-2,35 (7H, m), 2,35-2,55 (3H, m), 2,55-2,75 (2H, m), 2,80-2,95 (3H, m), 2,95-3,35 (5H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 4,65 (2H, s ancho), 9,19 (1H, s ancho)

Compuesto 1-102

45 MS (ESI, m/z): 507 (M + H)⁺

Compuesto 1-103

50 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,93 (6H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50-1,65 (1H, m), 1,70-1,85 (1H, m), 1,95-2,35 (10H, m), 2,35-2,55 (1H, m), 2,55-2,75 (2H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 3,00-3,40 (6H, m), 3,70-3,95 (2H, m), 4,70 (2H, s), 9,32 (1H, s ancho)

Compuesto 1-104

55 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,30-0,45 (2H, m), 0,45-0,55 (2H, m), 0,92 (6H, s), 0,95-1,05 (1H, m), 1,50-1,70 (1H, m), 1,70-1,85 (1H, m), 2,00-2,13 (2H, m), 2,13-2,55 (14H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 3,15-3,35 (3H, m), 3,70-3,90 (2H, m), 4,64 (2H, s ancho), 9,39 (1H, s ancho)
 $[\alpha]_D^{28} = -99,54^\circ$ (c=0,31, MeOH)

60 Compuesto 1-105

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 1,03 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,26 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,49-1,65 (1H, m), 1,70-1,90 (1H, m), 1,90-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 2,30-2,75 (12H, m), 2,80-3,15 (3H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,75-4,00 (2H, m), 4,66

(2H, s ancho), 9,23 (1H, s ancho)
 $[\alpha]_D^{27} = -100,82^\circ (c=0,34, \text{MeOH})$

Compuesto 1-106

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,15-1,32 (3H, m), 1,35 (6H, s), 1,70-1,85 (1H, m), 1,90-2,14 (2H, m), 2,14-2,55 (15H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,15 (3H, m), 3,74-3,92 (2H, m), 4,63 (2H, s ancho), 9,31 (1H, s ancho)
 $[\alpha]_D^{28} = -85,40^\circ (c=0,30, \text{MeOH})$

10 Compuesto 1-107

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,88 (6H, t, J = 7,6 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,40-1,65 (5H, m), 1,70-1,85 (1H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,45 (11H, m), 2,49 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,15 (3H, m), 3,31 (2H, d, J = 4,7 Hz), 3,80-3,95 (2H, m), 4,64 (2H, s), 9,24 (1H, s ancho)
 $[\alpha]_D^{28} = -86,48^\circ (c=0,29, \text{MeOH})$

Compuesto 1-108

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,50-1,60 (1H, m), 1,70-1,85 (1H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,30-2,45 (7H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,15 (3H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,75-3,95 (2H, m), 4,66 (2H, s), 9,27 (1H, s ancho)
 $[\alpha]_D^{27} = -118,60^\circ (c=0,31, \text{MeOH})$

Compuesto 1-109

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,35-0,45 (2H, m), 0,45-0,60 (2H, m), 0,90-1,10 (1H, m), 1,50-1,65 (1H, m), 1,70-1,90 (1H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,55 (14H, m), 2,60-2,75 (1H, m), 2,90-3,05 (2H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 4,70 (2H, s), 9,25 (1H, s ancho)
 $[\alpha]_D^{27} = -89,37^\circ (c=0,35, \text{MeOH})$

30 Compuesto 1-110

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40-1,80 (4H, m), 2,00-2,50 (11H, m), 2,55-2,80 (3H, m), 2,80-3,05 (2H, m), 3,15-3,30 (1H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 4,66 (2H, s), 9,00-9,50 (1H, m)

Ejemplo 2-1

40 N-[(4aR*,6R*,8aR*)-3-ciano-6-[[[2-(dimetilamino)etil]carbamoil](propil)amino]carbonil]-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-2-il]acetamida (compuesto 2-1)

45 A 1-[(4aR*,6R*,8aR*)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea (ejemplo 1-15) (100 mg) se le añadió ácido acético (2 mL) y la mezcla se calentó a 135°C y se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de secar la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro, ésta se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol al 0%-5%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (26 mg). La estructura se ilustra en la Tabla 11.

50 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,50-1,90 (4H, m), 1,90-2,20 (2H, m), 2,20-2,40 (12H, m), 2,40-2,60 (4H, m), 2,70-2,90 (1H, m), 2,90-3,20 (3H, m), 3,30-3,50 (2H, m), 3,60-3,90 (2H, m), 8,54 (1H, s), 9,26 (1H, s ancho)

Ejemplo 2-2

55 N-[(4aR*,6R*,8aR*)-3-ciano-6-[[[2-(dimetilamino)etil]carbamoil](propil)amino]carbonil]-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-2-il]carbamato de metilo (compuesto 2-2)

60 A una mezcla de 1,1'-carbonildiimidazol (13 mg) y cloruro de metileno (1 mL) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (8 mg), seguido de 1-[(4aR*,6R*,8aR*)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea (ejemplo 1-15) (30 mg) mientras se agitaba enfriando con un baño de hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (13 mg), seguido de 4-dimetilaminopiridina (8 mg) y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (50 mg), seguido de 4-dimetilaminopiridina (32 mg) mientras se agitaba a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (0,003 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente y se

agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: metanol al 0%-10%/cloruro de metileno, elución en gradiente) para proporcionar el compuesto del título (18 mg). La estructura se ilustra en la Tabla 11,

5 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,50-1,90 (4H, m), 1,90-2,20 (2H, m), 2,20-2,34 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,38-2,54 (4H, m), 2,70-2,85 (1H, m), 2,90-3,15 (3H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 3,67 (3H, s), 7,12 (1H, s ancho), 9,26 (1H, s ancho)

10 El compuesto 2-3 se preparó de una manera similar a la descrita en el ejemplo 2-2 utilizando 1-((4aR*,6R*,8aR*)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il)carbonil)-3-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]-1-etilurea (ejemplo 1-85) en lugar de 1-(((4aR*,6R*,8aR*)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il)carbonil)-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea (ejemplo 1-15). Ésta se ilustra en la Tabla 11.

15 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,92 (6H, s), 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,50-1,65 (1H, m), 1,70-1,90 (1H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,17 (2H, s), 2,20-2,55 (12H, m), 2,65-2,80 (1H, m), 2,95-3,25 (5H, m), 3,75-3,95 (5H, m), 7,70 (1H, ancho), 9,37 (1H, s ancho)

Ejemplo 3-1

20 Sal dihidrocloruro de 1-(((4aR*,6R*,8aR*)-3-ciano-8-metil-2-(metilamino)-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il)carbonil)-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea (compuesto 3-1)

25 A (3'R*,4'aR*,8'aR*)-1'-metil-N-propiloctahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-carboxamida (ejemplo de referencia 4-5) (2,137 g) se le añadieron 2 moles/L de ácido clorhídrico (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó con carbonato de potasio. La mezcla se extrajo con una mezcla disolvente de cloruro de metileno/metanol (cloruro de metileno:metanol = 9: 1). Después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida para proporcionar (3R*,4aR*,8aR*)-1-metil-6-oxo-N-propil-decahidroquinolin-3-carboxamida (1,840 g).

30 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,85-1,00 (4H, m), 1,40-1,90 (5H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,25-2,55 (9H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 5,43 (1H, s ancho)

35 A una mezcla de (3R*,4aR*,8aR*)-1-metil-6-oxo-N-propil-decahidroquinolin-3-carboxamida (1,819 g) y etanol (72 mL) se le añadieron malonitrilo (622mg), morfolina (0,943mL), seguido de azufre elemental (303 mg) mientras se agitaba a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 54°C y se agitó durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar (4aR*,6R*,8aR*)-2-amino-3-ciano-8-metil-N-propil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-carboxamida (1,991 g).

40 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 0,83 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,20-1,45 (3H, m), 1,45-1,65 (1H, m), 1,75-1,95 (2H, m), 2,00-2,25 (6H, m), 2,35-2,60 (2H, m), 2,75-3,05 (4H, m), 7,00 (2H, s), 7,81 (1H, t, J = 5,6 Hz)

45 Una mezcla de (4aR*,6R*,8aR*)-2-amino-3-ciano-8-metil-N-propil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-carboxamida (1,99 g) y (dietoximetoxi)etano (20 mL) se calentó a 155°C y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar N-(((4aR*,6R*,8aR*)-3-ciano-8-metil-6-(propilcarbamoil)-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-2-il)carboximidato de etilo (1,70 g).

MS (ESI, m/z): 389 (M + H)⁺

50 A una mezcla de N-(((4aR*,6R*,8aR*)-3-ciano-8-metil-6-(propilcarbamoil)-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-2-il)carboximidato de etilo (499 mg) y etanol (13 mL) se le añadió borohidruro de sodio (59 mg) mientras se agitaba enfriando con baño de hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y se extrajo con cloruro de metileno. Después la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida para proporcionar (4aR*,6R*,8aR*)-3-ciano-8-metil-2-(metilamino)-N-propil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-carboxamida (446mg).

55 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40-1,60 (3H, m), 1,65-1,80 (1H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 2,30-2,55 (6H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 2,90-3,10 (5H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 4,75-4,85 (1H, m), 5,40-5,50 (1H, m)

60 A una mezcla de (4aR*,6R*,8aR*)-3-ciano-8-metil-2-(metilamino)-N-propil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-carboxamida (446 mg) y acetonitrilo (12 mL) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (79 mg), seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (561 mg) mientras se agitaba a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro, ésta se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: metanol al 0%-5%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar N-(((4aR*,6R*,8aR*)-3-ciano-8-metil-6-(propilcarbamoil)-

4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (517 mg).
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,60 (12H, m), 1,65-1,85 (1H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,20-2,55 (7H, m), 2,70-2,85 (1H, m), 2,95-3,15 (5H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 5,40-5,50 (1H, m)

- 5 A una mezcla de N-[(4aR*,6R*,8aR*)-3-ciano-8-metil-6-(propilcarbamoi)]-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H tieno[3,2-g]quinolin-2-il]-N-metil-carbamato de terc-butilo (412 mg) y tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió una solución de 1 mol/L de hexametildisilazida de sodio-tetrahidrofurano (1,2 mL) a $-40^\circ C$. Después de agitar a la misma temperatura durante 20 minutos, se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (242 mg) a la mezcla, y después se agitó durante 1 hora. Después de calentar a temperatura ambiente y agitar durante 1,5 horas, se añadieron agua y acetato de etilo.
- 10 Después de secar la capa orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro, ésta se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 80%-100%/hexano, elución en gradiente) para proporcionar N-[(4aR*, 6R*, 8aR*)-2-[(terc-butoxi)carbonil] (metil)amino]-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-N-propilcarbamato de 4-nitrofenilo (405 mg).
- 15 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,98 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,35-1,52 (1H, m), 1,50 (9H, s), 1,64-1,76 (2H, m), 1,76-1,86 (1H, m), 2,01-2,11 (1H, m), 2,14-2,34 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,37-2,53 (2H, m), 2,71-2,82 (1H, m), 3,2-3,12 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,71-3,92 (3H, m), 7,32-7,40 (2H, m), 8,28-8,36 (2H, m)

- 20 A una mezcla de N-[(4aR*,6R*,8aR*)-2-[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-N-propilcarbamato de 4-nitrofenilo (200 mg) y tetrahidrofurano (3 mL) se le añadió N,N-dimetiletildiamina (0,071 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 22 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: metanol al 0%-5%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar N-[(4aR*,6R*,8aR*)-3-ciano-6-[[[2-(dimetilamino)etil]carbamoil](propil)amino]carbonil]-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (160 mg).
- 25 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,51 (9H, s), 1,51-1,72 (3H, m), 1,73-1,90 (1H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 2,24-2,39 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,40-2,54 (4H, m), 2,74-2,86 (1H, m), 2,93-3,18 (3H, m), 3,32-3,47 (5H, m), 3,63-3,86 (2H, m), 9,12-9,42 (1H, m)

- 30 A una mezcla de N-[(4aR*,6R*,8aR*)-3-ciano-6-[[[2-(dimetilamino)etil]carbamoil](propil)amino]carbonil]-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (160 mg) y acetato de etilo (10 mL) se añadió una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (5 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 11 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 4 moles/L de acetato de etilo-cloruro de hidrógeno (5 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente, y después se agitó a la misma temperatura durante 13 horas. El sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (compuesto 3-1) (116 mg). La estructura se ilustra en la Tabla 11.
- 35 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ ppm: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,42-1,61 (3H, m), 2,9-2,30 (3H, m), 2,57-2,72 (1H, m), 3,08-3,42 (5H, m), 3,42-3,87 (19H, m), 7,59-7,75 (1H, m), 8,64-8,83 (1H, m), 10,02-10,29 (1H, m), 11,37-11,55 (1H, m)

40 Ejemplo 3-2

- 45 Sal dihidrocloruro de 1-[(4aR*,6R*,8aR*)-3-ciano-8-metil-2-(metilamino)-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[3-(dimetilamino)propil]-1-propilurea (compuesto 3-2)

- 50 A una mezcla de N-[(4aR*,6R*,8aR*)-2-[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-N-propilcarbamato de 4-nitrofenilo (200 mg) y tetrahidrofurano (3 mL) se le añadió (3-aminopropil)dimetilamina (0,082 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente, y después se agitó a la misma temperatura durante 22 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de aminopropil sílice (eluyente: metanol al 0%-5%/acetato de etilo, elución en gradiente) para proporcionar N-[(4aR*,6R*,8aR*)-3-ciano-6-[[[3-(dimetilamino)propil]carbamoil](propil)amino]carbonil]-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (118 mg).
- 55 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,50-1,76 (5H, m), 1,51 (9H, s), 1,76-1,88 (1H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 2,20-2,40 (3H, m), 2,23 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,40-2,56 (2H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 2,94-3,03 (1H, m), 3,03-3,17 (2H, m), 3,27-3,38 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,63-3,84 (2H, m), 9,15-9,35 (1H, m)

- 60 A una mezcla de N-[(4aR*,6R*,8aR*)-3-ciano-6-[[[3-(dimetil-amino)propil]carbamoil](propil)amino]carbonil]- 8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (118 mg) y acetato de etilo (10 mL) se le añadió una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (5 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 11 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución de 4 moles/L de acetato de etilo-cloruro de hidrógeno (5 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente, y después se agitó a la misma temperatura durante 14 horas. El sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (compuesto 3-2) (45 mg). La estructura se ilustra en la Tabla 11.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40-1,61 (3H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 2,6-2,29 (3H, m), 2,50-4,00 (25H, m), 7,58-7,74 (1H, m), 8,44-8,76 (1H, m), 9,91-10,15 (1H, m), 11,33-11,55 (1H, m)

Ejemplo 4-1

5 Sal dihidrocloruro de 1-[[[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea (compuesto 4-1)

10 A una mezcla de sal dehidrocloruro de 1-[[[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea (compuesto 1-1) (10,0 g) y etanol (200 mL) se le añadió gota a gota una mezcla de 12 moles/L de ácido clorhídrico (3,91 mL) y etanol (30 mL) mientras se agitaba enfriando con baño de hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El sólido resultante se recogió mediante filtración, y se lavó dos veces con etanol (20 mL) para proporcionar sal dihidrocloruro de 1-[[[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-

15 (dimetilamino)etil]-1-propilurea (11,5 g).

Una mezcla de sal dihidrocloruro de 1-[[[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea (8,0 g), etanol (80 mL) y agua (6,5 mL) se disolvió calentando a 60°C mientras se agitaba. A la solución se le añadió gota a gota etanol (80 mL) y se calentó a la misma temperatura durante 1 hora. Mientras se agita a la misma temperatura, se añadió gota a gota adicionalmente etanol (160 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación, durante 1 hora enfriando con baño de hielo. El sólido resultante se recogió mediante filtración, y se lavó dos veces con etanol (10 mL). Después de secar con aire durante la noche el sólido obtenido y secar a 75°C durante 5 horas a presión reducida, se secó con aire adicionalmente durante la noche para proporcionar el compuesto del título (7,3 g) en

20 forma de un cristal. La estructura se ilustra en la Tabla 11.

25 RMN H^1 (MeOH- d_4) δ ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,55-1,75 (3H, m), 2,15-2,40 (3H, m), 2,65-2,85 (2H, m), 2,97 (9H, s), 3,15-3,45 (5H, m), 3,55-3,90 (6H, m)

El cristal bruto del compuesto 4-4 se preparó llevando a cabo una reacción de formación de sal de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 4-1 utilizando la octahidrotienoquinolina correspondiente en lugar de 1-[[[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-

30 (dimetilamino)etil]-1-propilurea. El cristal bruto se recrystalizó en etanol y agua para proporcionar el compuesto 4-4 en forma de cristales. La estructura se ilustra en la Tabla 11.

35 Ejemplo 4-2

Sal dihidrocloruro de 1-[[[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[(2S)-1-(dimetilamino)propan-2-il]-1-etilurea (compuesto 4-2)

40 A una mezcla de 1-[[[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[(2S)-1-(dimetilamino)propan-2-il]-1-etilurea (compuesto 1-57) (0,88 g) y 2-propanol (17,6 mL) se le añadieron 12 moles/L de ácido clorhídrico (0,36 mL) mientras se agitaba enfriando con baño de agua. Se añadió a la solución gota a gota éter diisopropílico (17,6 mL), y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación, durante 1 hora enfriando con un baño de hielo. El sólido resultante se recogió mediante filtración, y se lavó dos veces con una mezcla disolvente de 2-propanol/éter diisopropílico (2-propanol:éter diisopropílico = 1:1) enfriada con hielo (4,4 mL) para proporcionar sal dihidrocloruro de 1-[[[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-

45 4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[(2S)-1-(dimetilamino)propan-2-il]-1-etilurea (0,92 g).

50 Una mezcla de sal dihidrocloruro de 1-[[[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[(2S)-1-(dimetilamino)propan-2-il]-1-etilurea (1,0 g), acetonitrilo (4,0 mL) y agua (2,0 mL) se disolvió mediante calentamiento a 60°C mientras se agitaba. A la solución se le añadió gota a gota acetonitrilo (20 mL) y se enfrió a la temperatura ambiente. Mientras se agita a la misma temperatura, se añadió gota a gota adicionalmente acetonitrilo (15 mL), y se agitó durante 35 minutos enfriando con un baño de hielo. El sólido resultante se recogió mediante filtración, y se lavó tres veces con una mezcla disolvente de agua/acetonitrilo (agua: acetonitrilo = 1:50) enfriada con hielo (5,0 mL). El sólido obtenido se secó a 50°C durante 13 horas a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,80 g) en forma de un cristal. La estructura se ilustra en la Tabla

55 11.

60 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 1,11 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,22 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,40-1,60 (1H, m), 2,10-2,30 (3H, m), 2,55-2,70 (1H, m), 2,70-2,90 (10H, m), 3,05-3,30 (3H, m), 3,45-3,60 (1H, m), 3,60-3,80 (3H, m), 4,10-4,30 (1H, m), 7,18 (2H, s), 8,45-8,70 (1H, m), 9,75-9,95 (1H, m), 11,25-11,60 (1H, m)

Los cristales brutos del compuesto 4-3 se prepararon llevando a cabo una reacción de formación de sal de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 4-2 utilizando la octahidrotienoquinolina correspondiente en lugar de 1-

[[[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[(2S)-1-(dimetilamino)propan-2-il]-1-etilurea. Los cristales brutos se recrystalizaron en acetonitrilo y agua para proporcionar el compuesto 4-3 en forma de cristales. La estructura se ilustra en la Tabla 11.

[Tabla 11]

Núm. de Compuesto	Estructura	Núm. de Compuesto	Estructura
2-1		4-1	
2-2		4-2	
2-3		4-3	
3-1		4-4	
3-2			

5 Las estructuras del compuesto 2-1 a 2-3 y 3-1 a 3-2 en la Tabla 11 indican la configuración relativa, y las estructuras del compuesto 4-1 a 4-4 de la Tabla 11 indican la configuración absoluta.

10 Los datos físicos de los compuestos 4-3 a 4-4 se muestran a continuación.

Compuesto 4-3

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,94 (6H, t, J = 7,6 Hz), 1,14 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,45-1,65 (1H, m), 1,65-1,85 (4H, m), 2,05-2,35 (3H, m), 2,55-2,85 (11H, m), 3,05-3,30 (2H, m), 3,50-3,90 (6H, m), 7,18 (2H, s), 8,75-9,10 (1H, m), 9,55-9,80 (1H, m), 11,40-11,70 (1H, m)

Compuesto 4-4

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 1,12 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40-1,60 (1H, m), 2,5-2,30 (3H, m), 2,55-2,90 (11H, m), 3,05-3,25 (2H, m), 3,45-3,85 (6H, m), 7,18 (2H, s), 8,55-8,85 (1H, m), 10,00-10,25 (1H, m), 11,25-11,60 (1H, m)

Ejemplo de ensayo 1

5

Ensayo de identificación de actividades estimuladoras sobre el receptor D_2 de dopamina humano

1) Construcción del plásmido de expresión de receptor D_2 de dopamina humano

10 La PCR se realizó utilizando el cebador directo representado como ID de secuencia Núm. 1, el cebador inverso representado como ID de secuencia Núm. 2 y Herculase (Stratagene) como molde de ADNc de cerebro humano (Japón Becton, Dickinson and Company). El producto de PCR se insertó en un plásmido (pcDNA3.1/V5-His-Topo (marca registrada), Invitrogen). El plásmido con el producto de PCR insertado se transformó en *E. coli* (One Shot TOP10 Chemically Competent, Invitrogen). Esa *E. coli* se incubó en medio de agar LB que contenía 50 $\mu\text{g/ml}$ de ampicilina y el

15 plásmido con el producto de PCR insertado se purificó con QIAprep Spin Miniprep Kit (QIAGEN). La secuencia de bases del sitio de expresión de la proteína en el plásmido (ID de secuencia Núm. 3) coincidió con la secuencia de bases del receptor D_2 de dopamina humano (NM_000795) registrada en la base de datos pública (NCBI), excepto 1 base. Pero, la secuencia de aminoácidos traducida por la secuencia de bases de dicho plásmido coincidió por

20 completo con la del receptor D_2 de dopamina humano (NM_000795) registrada en la NCBI. Por lo tanto, las proteínas inducidas a partir de este plásmido se identificaron con el receptor de dopamina D_2 humano. El pcDNA3.1/V5-His-Topo (marca registrada) en el que se insertó la secuencia de bases representada como ID de secuencia Núm. 3, se identificó como plásmido de expresión del receptor D_2 de dopamina humano.

25 2) Preparación de células de expresión del receptor D_2 de dopamina humano

(1) Cultivo celular

30 Se cultivaron células HEK 293 (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) en una incubadora con CO_2 al 5% a 37°C en medio líquido D-MEM (Medio de Eagle Modificado por Dulbecco) (incluyendo bajo contenido de glucosa, ácido pirúvico y L-glutamina, Invitrogen) con solución de penicilina-estreptomina (Invitrogen, concentración final: 100 U/ml para la penicilina, 100 $\mu\text{g/ml}$ para la estreptomina) y suero bovino fetal (concentración final: 10%).

35 (2) Paso de las células

Las células HEK293 en su mayor parte confluentes se lavaron con PBS (Solución Salina Tamponada con Fosfato, Invitrogen), seguido de exfoliación con tripsina-EDTA al 0,05% (Invitrogen) y se suspendieron con el medio líquido anteriormente mencionado. Después de centrifugar, el sobrenadante se retiró y las células se diluyeron con medio y se contó el número de células. Después de eso, las células se dispersaron a una concentración de células apropiada.

40

(3) Establecimiento de células HEK293 que expresaban el receptor de dopamina D_2 humano de forma estable

45 El plásmido de expresión del receptor D_2 de dopamina humano se digirió con Scal y cambió a un plásmido lineal. El plásmido lineal se transfectó en células HEK293 utilizando el método de lipofección (Lipofectamine (marca registrada) 2000 (Invitrogen)). Después de la obtención de la célula resistente a la neomicina utilizando 1 mg/ml de geneticina (marca registrada) (Invitrogen), la línea celular se seleccionó de acuerdo con el método de 3) véase a continuación.

50 3) Identificación y selección de las células HEK293 que expresaban el receptor D_2 de dopamina humano de forma estable

(1) Paso de las células

55 Las células HEK293 en su mayor parte confluentes que expresaban los receptores de dopamina D_2 humanos de forma estable se lavaron con PBS, seguido de exfoliación con tripsina-EDTA al 0,05% y se añadió medio líquido D-MEM (incluyendo bajo contenido de glucosa, ácido pirúvico y L-glutamina) que contenía Geneticina (marca registrada) (concentración final: 0,1 mg/mL) como antibiótico y suero bovino fetal (concentración final: 10%). Después de centrifugar, el sobrenadante se retiró y las células se diluyeron con el medio líquido anteriormente mencionado. Después de contar el número de células, las células se dispersaron a una concentración apropiada.

60

(2) Preparación de las células

Las células HEK293 en su mayor parte confluentes que expresaban el receptor de dopamina D_2 humano de forma estable se lavaron con PBS, seguido de exfoliación con tripsina-EDTA al 0,05% y las células se suspendieron en

medio líquido D-MEM (libre de rojo fenol, incluyendo bajo contenido de glucosa y ácido pirúvico, Invitrogen) que contenía suero bovino fetal (concentración final: 10%) y GlutaMax (marca registrada) I (Invitrogen, concentración final: 2 mM). La suspensión se dispersó a 5×10^4 células/100 μ l/pocillo sobre una microplaca de 96 pocillos recubierta de poli-D-lisina (BD BioCoat (marca registrada), Japan Becton, Dickinson and Company). Las células dispersas se cultivaron en una incubadora con CO₂ al 5% a 37°C. Para cambiar la señal de la proteína G_{i/o} que interactúa con la reacción del cAMP del receptor D₂ de dopamina humano a reacción con calcio, se transfectó pLEC₁-Gqo5-HA (Molecular Devices) en esas células de acuerdo con el procedimiento mostrado a continuación.

(3) Transfección de pLEC₁-Gqo5-HA

pLEC₁-Gqo5-HA y Lipofectamine (marca registrada) 2000 se diluyeron a 0,008 g/L y 0,016 g/l respectivamente con Reduced Medium Serum (Invitrogen) OPTI-MEM (marca registrada) y se incubaron a temperatura ambiente. Después de la incubación, la solución diluida de pLEC₁-Gqo5-HA y la solución diluida de Lipofectamine (marca registrada) 2000 se mezclaron a iguales volúmenes y se incubaron a temperatura ambiente para formar un complejo. El complejo se dispuso a 50 μ l/pocillo a las células preparadas anteriormente. Las células se incubaron en una incubadora con CO₂ al 5% a 37°C durante 2 días y se utilizaron en la medición de la concentración de calcio intracelular.

(4) Identificación con la medición de la concentración de calcio intracelular

La medición de la concentración de calcio intracelular inducida por cada compuesto de ensayo se realizó utilizando las células con expresión forzada mencionadas anteriormente. Cada solución de dimetilsulfóxido (DMSO) contenía los compuestos de ensayo a 30 mM se diluyó hasta la concentración apropiada con tampón de análisis (Solución Salina Equilibrada de Hank (conteniendo HBSS, Invitrogen), HEPES 20 mM (Invitrogen), cloruro de calcio 1,3 mM, cloruro de magnesio 0,5 mM y sulfato de magnesio 0,4 mM, pH 7,4).

Las células con expresión forzada se lavaron con tampón de análisis, y se les añadieron 100 μ l/pocillo de indicador de calcio fluorescente (Fluo-4 NW Calcium Assay Kit (Molecular Probes™)) y se incubaron en incubadora con CO₂ al 5% a 37°C. Después de la incubación, se añadieron 50 μ l/pocillo de cada compuesto de ensayo, y la concentración de calcio intracelular se midió como una señal fluorescente con FlexStation (marca registrada) II (Molecular Devices). La línea celular humana que expresaba el receptor D₂ de dopamina que tenía buena respuesta establemente se denominó células HD₂R#7.

4) Preparación de productos homogeneizados de membrana de células hD₂R#7

(1) Paso de células hD₂R#7

Las células R# hD₂7 en su mayor parte confluentes se lavaron con PBS, seguido de exfoliación con tripsina-EDTA al 0,05% y se añadieron medio líquido D-MEM (incluyendo bajo contenido de glucosa, ácido pirúvico y L-glutamina) que contenía geneticina (marca registrada) (concentración final: 0,1 mg/mL) como antibiótico y suero bovino fetal (concentración final: 10%). Después de centrifugar, el sobrenadante se retiró y las células se diluyeron con el medio líquido anteriormente mencionado. Después se contó el número de células, y las células se dispersaron a una concentración apropiada.

(2) Preparación de productos homogeneizados de membrana de células hD₂R#7

Las células, que se hicieron crecer hasta confluencia en placas de 150 mm (Iwaki), se recogieron con tampón isotónico (Tris 50 mM (Sigma), ácido etilendiaminotetraacético 2 mM (Invitrogen), y cloruro de sodio 125 mM (Wako Pure Chemicals), pH 7,4) y se centrifugaron a 1880 xg y 4°C durante 10 minutos, y los sedimentos celulares se suspendieron en tampón isotónico. Después de someterlas a un ciclo de congelación y descongelación, las células se centrifugaron a 1880 xg y 4°C durante 10 minutos, y los sedimentos celulares se suspendieron en tampón isotónico. Las células se centrifugaron a 1880 xg y 4°C durante 10 minutos, y los sedimentos celulares se suspendieron en tampón isotónico y tampón homogeneizado (bicarbonato de sodio 10 mM (Nacalai) y ácido etilendiamintetraacético 5 mM, pH 7,5). La razón en volumen de tampón isotónico a producto homogeneizado era de 2, Las células se sometieron a ultrasonidos y se centrifugaron a 1880 xg y 4°C durante 10 minutos, y los sobrenadantes se ultracentrifugaron a 80000 xg y 4°C durante 30 minutos. Los sedimentos celulares finales se suspendieron en tampón homogeneizado que contenía cóctel inhibidor de la proteasa (Nacalai) y se almacenaron a -80°C hasta su uso. La concentración de proteína se determinó utilizando BCA Protein Assay Kit (Pierce) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

5) Determinación de las actividades estimuladoras del receptor D₂ de dopamina humano

Las actividades estimuladoras del receptor D₂ de dopamina humano se determinaron midiendo el potencial de unión de 5'-[gamma-tio]trifosfato de [³⁵S]-guanosina ([³⁵S]GTPγS, PerkinElmer) de acuerdo con el método descrito por Newman-Tancredi A. et al. (Naunyn-Schmiedeberg Arco Pharmacol, 1999, vol. 359, págs. 447-453) con una

modificación mínima. Los compuestos de ensayo y hidrocloreuro de dopamina (Fluka) como control positivo se disolvieron en dimetilsulfóxido (CARLBIOCHEM), dando como resultado 30 mM. Ambos compuestos se diluyeron con tampón de ensayo (Tris 50 mM, cloruro de sodio 100 mM, de cloruro de magnesio 5 mM (Nacalai), ácido etilendiaminotetraacético 1mM, ditiotreitól 1mM (Wako Pure Chemicals), guanosina difosfato 10 mM (Wako Pure Chemicals) y albúmina de suero bovino al 0,5% (Sigma), pH 7,4) a una concentración final 100 pM (sólo compuestos de ensayo), 1nM, 10 nM, 100 nM, 1 μ M, 10 μ M y 100 μ M (sólo hidrocloreuro de dopamina). Los anteriores productos homogeneizados de membrana y [³⁵S]GTP γ S se diluyeron con tampón de análisis hasta una concentración final de 0,06 mg/ml y 0,6 nM, respectivamente. Los compuestos diluidos seriadamente (50 μ l), los productos homogeneizados de membrana diluidos (50 μ l) y el [³⁵S]GTP γ S diluido (50 μ l) se mezclaron en una placa Multiscreen de 96 pocillos (Millipore) y se agitaron suavemente a temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se terminó mediante filtración a vacío lavando tres veces con tampón de lavado enfriado con hielo (Tris 50 mM, cloruro de sodio 100 mM, cloruro de magnesio 5 mM y ácido etilendiaminotetraacético 1mM, pH 7,4). Después de secar las partes inferiores de la placa a 60°C, se añadió MicroScinti-40 (PerkinElmer) (30 μ l) a la placa. La parte superior de la placa se selló con TopSeal-A (PerkinElmer), y se determinó la radiactividad en un TopCount NXT (marca registrada) (PerkinElmer) después de agitar suavemente durante 5-10 minutos. Los datos se analizaron mediante regresión no lineal y ajuste de la curva de dosis-respuesta sigmoidea utilizando GraphPad PRISM 4,0 (GraphPad Software), y se calcularon los valores de CE₅₀ (concentración del compuesto que produce la mitad del efecto máximo del compuesto). Los datos fueron presentados como el valor medio (n = 2). Como ejemplos comparativos, se examinaron de manera similar ropinirol como agonista no ergótico de los receptores D₂ de dopamina y pergolida como agonista ergótico de los receptores D₂ de dopamina. Estos resultados se muestran en la Tabla 12.

[Tabla 12]

Núm. de Compuesto	CE ₅₀ (μ mol/L)	Núm. de Compuesto	CE ₅₀ (μ mol/L)
1-1	0,006	1-61	0,011
1-2	0,012	1-66	0,014
1-3	0,007	1-68	0,012
1-4	0,003	1-82	0,013
1-6	0,011	1-83	0,006
1-13	0,007	1-84	0,007
1-21	0,021	1-86	0,013
1-23	0,008	1-87	0,022
1-24	0,017	1-88	0,024
1-25	0,015	1-99	0,008
1-30	0,004	1-104	0,004
1-36	0,010	1-105	0,005
1-37	0,006	1-106	0,004
1-39	0,017	1-107	0,002
1-43	0,032	1-108	0,006
1-44	0,013	1-109	0,003
1-46	0,010	ropinirol	0,892
1-56	0,009	pergolida	0,023
1-57	0,005		

Estos resultados mostraron claramente que los compuestos de la presente invención mostraron actividades estimuladoras potentes del receptor D₂ de dopamina humano.

Ejemplo de ensayo 2

Ensayo de identificación de actividades estimuladoras del receptor 5-HT_{2B} de serotonina humano

1) Construcción del plásmido de expresión del receptor 5-HT_{2B} de serotonina humano

La PCR se realizó utilizando el cebador directo representado como ID de secuencia Núm. 4, el cebador inverso representado como ID de secuencia Núm. 5 y KOD-Plus-Ver.2 (TOYOBO) como molde de ADNc de hipocampo de cerebro humano (Clontech). El producto de PCR se insertó en un plásmido (pcDNA3.1/V5-His-Topo (marca registrada)). El plásmido con el producto de PCR insertado se transformó en *E. coli* (One Shot TOP10 químicamente competentes). Esa *E. coli* se incubó en medio de agar LB que contenía 50 µg/ml de ampicilina durante un día. Una colonia seleccionada se incubó en medio LB que contenía 50 µg/ml de ampicilina y el plásmido con el producto de PCR insertado se purificó con QIAprep Spin Miniprep Kit (QIAGEN). La secuencia de bases del sitio de expresión de la proteína en el plásmido (ID de secuencia Núm. 6) coincidió con la secuencia de bases de receptor 5-HT_{2B} de serotonina humano (NM_000867) registrado en la base de datos pública (NCBI) por completo. Por lo tanto, las proteínas inducidas a partir de este vector se identificaron con receptor 5-HT_{2B} de serotonina humano. El pcDNA3.1/V5-His-Topo (marca registrada) en el que se insertó la secuencia de bases representada como ID de secuencia Núm. 6 se identificó como plásmido de expresión del receptor 5-HT_{2B} de serotonina humano.

2) Preparación de células de expresión del receptor 5-HT_{2B} de serotonina humano

(1) Cultivo celular

Se cultivaron células HEK 293 en una incubadora con CO₂ al 5% a 37°C en medio líquido D-MEM (incluyendo bajo contenido de glucosa, ácido pirúvico y L-glutamina, Invitrogen) con solución de penicilina-estreptomina (concentración final: 100 U/ml para la penicilina, 100 µg/ml para la estreptomina) y suero bovino fetal (concentración final: 10%).

(2) Paso de las células

Las células HEK293 en su mayor parte confluentes se lavaron con PBS, seguido de exfoliación con tripsina-EDTA al 0,05% y se añadió el medio líquido anteriormente mencionado. Después de centrifugar, el sobrenadante se retiró y las células se diluyeron con medio. Después de contar el número de células de las células diluidas, las células se dispersaron a una concentración de células apropiada.

(3) Preparación de las células

Las células HEK293 en su mayor parte confluentes se lavaron con PBS, seguido de exfoliación con tripsina-EDTA al 0,05% y las células se suspendieron en medio líquido D-MEM (libre de rojo fenol, incluyendo bajo contenido de glucosa y ácido pirúvico) que contenía suero bovino fetal (concentración final: 10%) y GlutaMax (marca registrada) I (concentración final: 2 mM). La suspensión se dispersó a 5×10^4 células/100 µl/pocillo sobre una microplaca de 96 pocillos recubierta de poli-D-lisina (BD BioCoat (marca registrada)). Las células dispersas se cultivaron en una incubadora con CO₂ al 5% a 37°C. El plásmido de expresión del receptor 5-HT_{2B} de serotonina humano se transfeció en esas células de acuerdo con el procedimiento mostrado a continuación.

(4) Transfección del plásmido del receptor 5-HT_{2B} de serotonina humano

El plásmido de expresión del receptor 5-HT_{2B} de serotonina humano y Lipofectamine (marca registrada) 2000 (Invitrogen) se diluyeron a 0,008 g/L y 0,016 g/l respectivamente con OPTI-MEM (marca registrada) Reduced Serum Medium y se incubaron a temperatura ambiente. Después de la incubación, el líquido con el plásmido de expresión del receptor 5-HT_{2B} de serotonina humano diluido y el líquido Lipofectamine (marca registrada) 2000 diluida se mezclaron a volúmenes iguales y se incubaron a temperatura ambiente para formar un complejo. El complejo se dispensó a 50 µl/pocillo a las células preparadas anteriormente. Las células se incubaron en una incubadora con CO₂ al 5% a 37°C durante 2 días. Después de la incubación, se utilizaron las células como células de expresión forzada del receptor 5-HT_{2B} de serotonina humano para la medición de la concentración de calcio intracelular.

3) Determinación de las actividades estimuladoras del receptor 5-HT_{2B} de serotonina humano

Las actividades estimuladoras del receptor 5-HT_{2B} serotonina humano se determinaron midiendo la concentración de calcio intracelular. La solución de dimetilsulfóxido 30 mM (DMSO) que contenía los compuestos de ensayo o hidrocloreuro de serotonina (Sigma) como control positivo, se diluyó con tampón de ensayo ((HBSS), conteniendo HEPES 20 mM, cloruro de calcio 1,3 mM, cloruro de magnesio 0,5 mM y sulfato de magnesio 0,4 mM, pH 7,4) a la concentración apropiada.

Las células con expresión forzada se lavaron con tampón de análisis, y se les añadieron 100 µL/pocillo de indicador de calcio fluorescente (Fluo-4 NW Calcium Assay Kit) y se incubaron en incubadora con CO₂ al 5% a 37°C. Después de la incubación, se añadieron 50 µl/pocillo de cada compuesto de ensayo, y la concentración de calcio intracelular se midió como una señal fluorescente con FlexStation (marca registrada) II (Molecular Devices). Los datos se analizaron mediante regresión no lineal y ajuste de la curva de dosis-respuesta sigmoidea utilizando GraphPad PRISM 4.0, y se calcularon los valores de CE₅₀ (concentración del compuesto que produce la mitad del

efecto máximo del compuesto). Los datos fueron presentados como el valor medio ($n = 2$). Como ejemplos comparativos, se examinaron de manera similar ropinirol como agonista no ergótico de los receptores D_2 de dopamina y pergolida como agonista ergótico de los receptores D_2 de dopamina. Estos resultados se muestran en la Tabla 13.

5

[Tabla 13]

Núm. de Compuesto	CE ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)	Núm. de Compuesto	CE ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)
1-1	>10	1-83	>10
1-2	>10	1-84	>10
1-3	>10	1-99	>10
1-4	>10	1-104	>10
1-6	>10	1-105	>10
1-23	>10	1-106	>10
1-24	>10	1-107	>10
1-30	>10	1-108	>10
1-43	>10	1-109	>10
1-46	>10	ropinirol	2,593
1-57	>10	pergolida	0,287
1-82	>10		

Estos resultados mostraron claramente que los compuestos de la presente invención mostraron actividades estimuladoras muy bajas del receptor 5-HT_{2B} de serotonina humano en comparación con ropinirol y pergolida.

10 Ejemplo de ensayo 3

Evaluación de la eficacia de los fármacos en ratas hemi-parkinsonianas con lesión unilateral por 6-hidroxidopamina

1) Materiales

15

Se utilizaron los siguientes materiales:

20

hidrocloruro de 6-hidroxidopamina (6-OHDA, Sigma); hidrocloruro de desipramina (desipramina, Sigma); ácido L-ascórbico (Sigma); pentobarbital sódico (inyección de somnopentilo, Kyoritsu Seiyaku); hemihidrato de hidrocloruro de R(-)-apomorfina (apomorfina, Sigma); hidrocloruro de ropinirol (ropinirol; Sequoia); solución de metilcelulosa al 0,5% (Wako Pure Chemicals); N,N-dimetilacetamida (DMA Pure Chemicals, Wako); ácido clorhídrico (Wako Pure Chemicals); agua destilada (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.); solución salina fisiológica (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.).

25

El 6-OHDA se disolvió a 2 mg/ml en una solución salina fisiológica que contenía ácido L-ascórbico al 0,2%. La desipramina se disolvió a 10 mg/ml en una solución salina fisiológica en un baño de agua caliente. La apomorfina se disolvió a 0,1 mg/ml en una solución salina fisiológica. El ropinirol se disolvió en agua destilada. Los compuestos de ensayo se disolvieron en una solución que contenía DMA al 2%, ácido clorhídrico a 100 o 200% en moles, y 98% de una solución de metilcelulosa al 0,5%.

30

2) Preparación del modelo de lesión por 6-OHDA

35

La preparación del modelo de lesión por 6-OHDA se realizó de acuerdo con el método descrito por Koga K. et al. (Eur J Pharmacol, 2000, vol. 408, págs. 249-255) con una modificación mínima. Se anestesiaron ratas macho Sprague-Dawley (6 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan Inc.) con inyección de somnopentilo intraperitoneal (45 mg/kg) y se colocaron en un marco estereotáxico (Narishige). Con el fin de prevenir el daño de las neuronas noradrenérgicas inducido por 6-OHDA, se inyectó por vía intraperitoneal desipramina (25 mg/kg) 30 minutos antes de la inyección de 6-OHDA. Después de la identificación del bregma a través de una incisión de la bóveda craneal media, el cráneo se perforó con un taladro dental en el sitio de la inyección de 6-OHDA. La lesión se realizó mediante la inyección de 6-OHDA (8 μg en 4 μl a una velocidad de 1 $\mu\text{l}/\text{minuto}$) unilateralmente en la rama media izquierda del cerebro anterior mediante el uso de una cánula de inyección (aguja de calibre 30) conectada a una microjeringa (Hamilton) (coordenadas de la lesión; A/P-2,5 mm, L/M-1,8 mm, y V/D-8,0 mm, desde el punto

40

bregma y la superficie del cráneo). La cánula se retiró cuidadosamente del animal después de mantenerla colocada en el lugar de la lesión durante 5 minutos. Se rellenó el agujero de cráneo con cemento dental, se desinfectó y la incisión en el cuero cabelludo se suturó quirúrgicamente. Animales recuperados de la anestesia se alojaron como de costumbre hasta el día del experimento.

5 3) Determinación del comportamiento rotacional contralateral

Tres semanas después de la lesión, las ratas se sometieron a ensayo basándose en su comportamiento rotacional contralateral (una sola rotación se definió como un giro de 360°) en respuesta a 0,1 mg/kg de apomorfina administrada por vía subcutánea. Para la observación del comportamiento, las ratas se colocaron en cilindros de plástico de un diámetro de 30 cm, y sus comportamientos de rotación contralateral fueron grabadas en vídeo y se cuantificaron mediante sistema de recuento automático de rotación de rata R-RACS (Kissei Wellcom). El día del experimento, los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche, y los compuestos de ensayo se administraron por vía oral a dosis de 10 mg/kg. La potencia del fármaco se midió hasta 24 horas después de la administración como el número de rotaciones contralaterales. La duración de la respuesta se definió como un período de tiempo total a excepción de un período de tiempo que el animal exhibió menos de 10 recuentos de rotación cada 5 minutos durante un período de más de 60 minutos. El número total de rotaciones y la duración de la respuesta en el periodo experimental se presentaron como valor medio. Como ejemplo comparativo, el ropinirol como agonista no ergótico del receptor D₂ de dopamina, se examinó de una manera similar. Estos resultados se muestran en la Tabla 14.

[Tabla 14]

Núm. de Compuesto	Duración (minutos)	Número total de rotaciones
1-1	1101,3	9431,8
1-3	845,0	4478,3
1-4	1131,3	6338,8
1-24	766,3	5230,0
1-43	843,8	7557,5
1-46	1158,8	10329,8
1-57	1190,0	9976,5
1-107	1068,3	4033,3
1-108	698,8	2577,5
ropinirol	61,3	276,3

Como resultado de estos experimentos, se reconoció que los compuestos de la presente invención tienen notables efectos farmacológicos de larga duración en comparación con el ropinirol.

25 Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la presente invención exhiben excelentes actividades estimuladoras del receptor D₂ de dopamina, y en consecuencia son útiles para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas o hiperprolactinemia.

TEXTO LIBRE DEL LISTADO DE SECUENCIAS

35 [SEQ ID NO: 1]
El ID de Secuencia Núm. 1 indica la secuencia del cebador directo empleado para amplificar la secuencia de ADN mostrada en el ID de Secuencia Núm. 3.

[SEQ ID NO: 2]
El ID de Secuencia Núm. 2 indica la secuencia del cebador inverso empleado para amplificar la secuencia de ADN mostrada en el ID de Secuencia Núm. 3.

40 [SEQ ID NO: 3]
El ID de Secuencia Núm. 3 indica la secuencia de ADN, que tenía por objeto expresar el receptor D₂ de dopamina humano recombinante, amplificado utilizando el par de cebadores mostrado en los ID de Secuencia Núm. 1 y 2.

45 [SEQ ID NO: 4]
El ID de Secuencia Núm. 4 indica la secuencia del cebador directo empleado para amplificar la secuencia

de ADN mostrada en el ID de Secuencia Núm: 6.

[SEC ID NO: 5]

El ID de Secuencia Núm. 5 indica la secuencia del cebador inverso empleado para amplificar la secuencia de ADN mostrada en el ID de Secuencia Núm: 6.

5 [SEC ID NO: 6]

El ID de Secuencia Núm. 6 indica la secuencia de ADN, que tenía por objeto expresar el receptor 5-HT_{2B} de serotonina humano recombinante, amplificado utilizando el par de cebadores mostrado en los ID de Secuencia Núm. 4 y 5.

10 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Derivados de octahidrotienoquinolina novedosos, composiciones farmacéuticas que los contienen, y sus usos

15 <130> P128761EP00

<140> EP12758328.4

<141> 12 de marzo de 2012

20 <150> JP055154/2011

<151> 14 de marzo de 2011

<160> 6

25 <170> PatentIn Versión 3.4

<210> 1

<211> 25

30 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<213> cebador directo

35 <400> 1

caccatggat ccaactgaatc tgtcc₂5

<210> 2

40 <211> 22

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

45 <223> cebador inverso

<400> 2

tcagcagtgaggatcttca gg₂2

<210> 3

50 <211> 1332

<212> ADN

<213> Homo sapiens

55 <400> 3

ES 2 613 658 T3

atggatccac tgaatctgtc ctggtatgat gatgatctgg agaggcagaa ctggagccgg 60
 cccttcaacg ggtcagacgg gaaggcggac agacccact acaactacta tgccacactg 120
 ctccacctgc tcatcgtgt catcgtcttc ggcaacgtgc tgggtgcat ggctgtgtcc 180
 cgcgagaagg cgctgcagac caccaccaac tacctgatcg tcagcctcgc agtggccgac 240
 ctctcgtcgc ccacactggt catgccctgg gttgtctacc tggaggtggt aggtgagtgg 300
 aaattcagca ggattcactg tgacatcttc gtcactctgg acgtcatgat gtgcacggcg 360
 agcatcctga acttgtgtgc catcagcatc gacaggtaca cagctgtggc catgccatg 420
 ctgtacaata cgcgctacag ctccaagcgc cgggtcaccg tcatgatctc catcgtctgg 480
 gtcctgtcct tcaccatctc ctgcccactc ctcttcggac tcaataacgc agaccagaac 540
 gagtgcata ttgccaacc ggcttcgtg gtctactcct ccatcgtctc ctctacgtg 600
 cccttcattg tcaccctgct ggtctacatc aagatctaca ttgtcctccg cagacgccgc 660
 aagcgagtca acaccaaacg cagcagccga gctttcaggg cccacctgag ggctccacta 720
 aagggcaact gtactcacc cgaggacatg aaactctgca ccgttatcat gaagtctaat 780
 gggagtctcc cagtgaacag gcggagagtg gaggctgcc gccgagccca ggagctggag 840
 atggagatgc tctccagcac cagcccacc gagaggacc ggtacagccc catcccacc 900
 agccaccacc agctgactct ccccgaccg tcccaccag gtctccacag cactcccgac 960
 agccccgcca aaccagagaa gaatgggcat gccaaagacc accccaagat tgccaagatc 1020
 tttgagatcc agaccatgcc caatggcaaa acccggacct ccctcaagac catgagccgt 1080
 aggaagtct cccagcagaa ggagaagaaa gccactcaga tgctcgccat tgttctcggc 1140
 gtgttcatca tctgctggct gcccttcttc atcacacaca tcctgaacat acactgtgac 1200
 tgcaacatcc cgctgtcct gtacagcgcc ttcacgtggc tgggctatgt caacagcgcc 1260
 gtgaacccca tcatctacac caccttcaac attgagttcc gcaaggcctt cctgaagatc 1320
 ctccactgct ga 1332

5 <210> 4
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> cebador directo

<400> 4
 caccatggct ctctttaca ga₂2

15 <210> 5
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> cebador inverso

<400> 5
 atgtttgatg acaactgc₈

<210> 6
 <211> 1446
 <212> ADN

ES 2 613 658 T3

<213> Homo sapiens

<400> 6

5

```

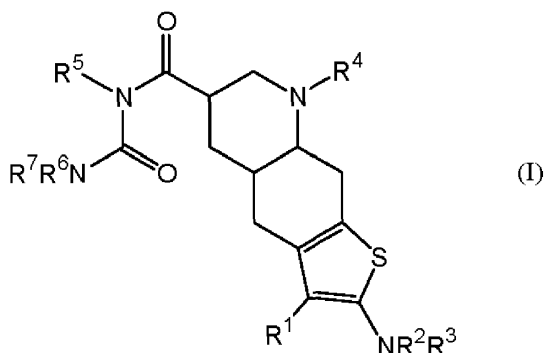
atggctctct cttacagagt gtctgaactt caaagcaca ttcctgagca cttttgagc 60
agcacctttg ttcacgttat ctcttctaac tggctctggat tacagacaga atcaatacca 120
gaggaaatga aacagattgt tgaggaacag ggaataaac tgcactgggc agctcttctg 180
atactcatgg tgataatacc cacaattggg ggaataacc ttgttattct ggctgtttca 240
ctggagaaga agctgcagta tgctactaat tactttctaa tgccttggc ggtggctgat 300
ttgctggttg gattgtttgt gatgccaatt gccctcttga caataatgtt tgaggctatg 360
tggcccctcc cacttgttct atgtcctgcc tggttatttc ttgacgttct cttttcaacc 420
gcatccatca tgcattctcg tgccatttca gtggatcgtt acatagccat caaaaagcca 480
atccaggcca atcaatataa ctcacgggct acagcattca tcaagattac agtgggtggtg 540
ttaatttcaa taggcattgc cattccagtc cctattaaag ggatagagac tgatgtggac 600
aaccaaaca atatcacttg tgtgctgaca aaggaacgtt ttggcgattt catgctcttt 660
ggctcactgg ctgccttctt cacaccttct gcaattatga ttgtcaccta ctttctcact 720
atccatgctt tacagaagaa ggcttactta gtcaaaaaca agccacctca acgcctaaca 780
tggttgactg tgtctacagt tttccaaagg gatgaaacac cttgctcgtc accggaaaag 840
gtggcaatgc tggatggttc tcgaaaggac aaggctctgc ccaactcagg tgatgaaaca 900
cttatgcaa gaacatcac aattgggaaa aagtcagtgc agaccatttc caacgaacag 960
agagcctcaa aggtcctagg gattgtgttt ttcctctttt tgcttatgtg gtgtcccttc 1020
tttattaca atataacttt agttttatgt gattcctgta accaaactac tctccaatg 1080
ctcctggaga tatttgtgtg gataggctat gtttctcag gagtgaatcc tttgggtctac 1140
accctcttca ataagacatt tcgggatgca tttggccgat atatcacctg caattaccgg 1200
gccacaaagt cagtaaaaac tctcagaaaa cgctccagta agatctactt ccggaatcca 1260
atggcagaga actctaagtt tttcaagaaa catggaattc gaaatgggat taaccctgcc 1320
atgtaccaga gtccaatgag gctccgaagt tcaaccattc agtcttcatc aatcattcta 1380
ctagatacgc ttctcctcac tgaaaatgaa ggtgacaaaa ctgaagagca agttagttat 1440
gtatag 1446

```

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Quim. 1]



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
en donde

10 R¹ es uno cualquiera de los siguientes a) a d):

- a) un grupo ciano,
- b) un grupo carbamóilo,
- c) un grupo alcoxycarbonilo C₂-C₇, o
- 15 d) un grupo carboxi;

R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo acilo C₁-C₇,
o un grupo alcoxi(C₂-C₇)carbonilo;
R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, o un grupo haloalquilo C₁-C₆;
20 R⁵ es uno cualquiera de los siguientes a) a j):

- a) un grupo alquilo C₁-C₆,
- b) un grupo haloalquilo C₁-C₆,
- c) un grupo cicloalquilo,
- 25 d) un grupo cicloalquilo benzofusionado,
- e) un grupo cicloalquilalquilo C₁-C₆,
- f) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un
grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, y un grupo hidroxialquilo C₁-C₆,
- 30 g) un grupo heteroarilalquilo C₁-C₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁-C₆ no está sustituido o
está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un
grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, y un grupo alcoxi C₁-C₆,
- h) un grupo alqueno C₂-C₆,
- i) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, o
- 35 j) un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente uno cualquiera de los siguientes a) a k):

- a) un átomo de hidrógeno,
- b) un grupo alquilo C₁-C₆,
- c) un grupo haloalquilo C₁-C₆,
- d) un grupo heterocicloalquilo,
- e) un grupo heterocicloalquilalquilo C₁-C₆,
- 40 f) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un
grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, y un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆,
- 45 g) un grupo heteroarilalquilo C₁-C₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁-C₆ no está sustituido o
está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un
grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, y un grupo alcoxi C₁-C₆,
- 50 h) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆,

- i) un grupo $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_1-C_6 ,
- j) un grupo $R^{12}R^{13}N$ -(alcoxi C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , o
- k) un grupo $R^{12}R^{13}N-C(O)$ -alquilo C_1-C_6 ;

5 R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , o R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico, en donde el grupo amino cíclico no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_1-C_6 ; y R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 o un grupo arilo, o R^{12} y R^{13} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo amino cíclico, en donde el grupo amino cíclico no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_1-C_6 .

15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1 es un grupo ciano.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno.

20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ,

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^6 es un átomo de hidrógeno; y R^7 es uno cualquiera de los siguientes a) a i):

- a) un grupo alquilo C_1-C_6 ,
- b) un grupo haloalquilo C_1-C_6 ,
- c) un grupo heterocicloalquilalquilo C_1-C_6 ,
- d) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , y un grupo $R^{10}R^{11}N$ -alquilo C_1-C_6 ,
- e) un grupo heteroarilalquilo C_1-C_6 , en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C_1-C_6 no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , y un grupo alcoxi C_1-C_6 ,
- f) un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 ,
- g) un grupo $R^{12}R^{13}N$ -alquilo C_1-C_6 ,
- h) un grupo $R^{12}R^{13}N$ -(alcoxi C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , o
- i) un grupo $R^{12}R^{13}N-C(O)$ -alquilo C_1-C_6 .

40 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^5 es uno cualquiera de los siguientes a) a h):

- a) un grupo alquilo C_1-C_6 ,
- b) un grupo haloalquilo C_1-C_6 ,
- c) un grupo cicloalquilalquilo C_1-C_6 ,
- d) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , y un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 ,
- e) un grupo heteroarilalquilo C_1-C_6 , en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C_1-C_6 no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , y un grupo alcoxi C_1-C_6 ,
- f) un grupo alquenilo C_2-C_6 ,
- g) un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 , o
- h) un grupo $R^{10}R^{11}N$ -alquilo C_1-C_6 .

60 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^6 es un átomo de hidrógeno; y R^7 es: uno cualquiera de los siguientes a) a f)

- a) un grupo alquilo C_1-C_6 ,
- b) un grupo haloalquilo C_1-C_6 ,
- c) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo

alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, y un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆,

d) un grupo heteroarilalquilo C₁-C₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁-C₆ no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, y

un grupo alcoxi C₁-C₆,

e) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, o

f) un grupo R¹²R¹³N-alquilo C₁-C₆.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

R⁴ es un grupo metilo;

R⁵ es uno cualquiera de los siguientes a) a f):

a) un grupo alquilo C₁-C₆,

b) un grupo cicloalquilalquilo C₁-C₆,

c) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, y un grupo hidroxialquilo C₁-C₆,

d) un grupo heteroarilalquilo C₁-C₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁-C₆ no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, y

un grupo alcoxi C₁-C₆,

e) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, o

f) un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆;

R⁶ es un átomo de hidrógeno; y

R⁷ es uno cualquiera de los siguientes a) a d):

a) un grupo alquilo C₁-C₆,

b) un grupo aralquilo, en donde el anillo del grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, y un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆,

c) un grupo heteroarilalquilo C₁-C₆, en donde el anillo del grupo heteroarilalquilo C₁-C₆ no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, y

un grupo alcoxi C₁-C₆, o

d) un grupo R¹²R¹³N-alquilo C₁-C₆.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

R⁵ es uno cualquiera de los siguientes a) a d):

a) un grupo alquilo C₁-C₆,

b) un grupo cicloalquilalquilo C₁-C₆,

c) un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, o

d) un grupo R¹⁰R¹¹N-alquilo C₁-C₆; y

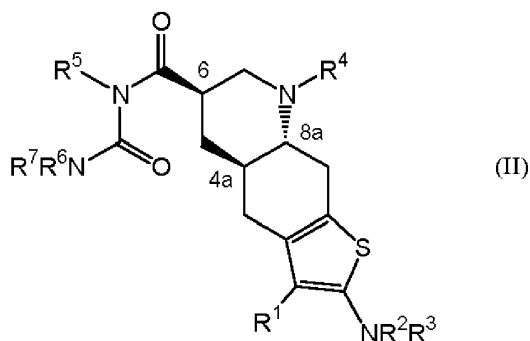
R⁷ es uno cualquiera de los siguientes a) a b):

a) un grupo alquilo C₁-C₆, o

b) un grupo R¹²R¹³N-alquilo C₁-C₆.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto está representado por la fórmula general (II):

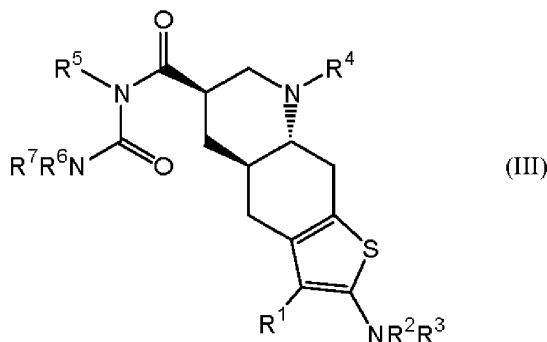
[Quim. 2]



en donde la configuración en las posiciones 4a, 6 y 8 está representada por una configuración relativa.

- 5 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto está representado por la fórmula general (III):

[Quim. 3]



10

en donde la configuración en las posiciones 4a, 6 y 8 está representada por una configuración absoluta.

15

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

20

- 1-[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-propilurea;
 1-[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-1-butil-3-[2-(diethylamino)etil]urea;
 1-[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]-1-etilurea;
 1-[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-etil-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea;
 1-[(4aR*,6R*,8aR*)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-1-butil-3-[2-(dimetilamino)etil]urea;
 1-[(4aR*,6R*,8aR*)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-(2-feniletil)urea;
 1-[(4aR*,6R*,8aR*)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-(3-metilbutil)urea;
 1-[(4aR*,6R*,8aR*)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-1-butil-3-[2-(piperidin-1-il)etil]urea;
 1-[(4aR*,6R*,8aR*)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-(2,2-dimetilpropil)urea;
 1-[(4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[(2S)-1-(dimetilamino)propan-2-il]-1-etilurea;
 1-[(4aR*,6R*,8aR*)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)-2-metilpropil]-1-propilurea;
 1-[(4aR*,6R*,8aR*)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)-2-etilbutil]-1-etilurea;

35

1-[[[4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-1-(ciclopropilmetil)-3-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]urea;

1-[[[4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dietilamino)etil]-1-etilurea;

5 1-[[[4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[1-(dimetilamino)-2-metil-2-il]-1-etilurea;

1-[[[4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)-2-etilbutil]-1-etilurea;

10 1-[[[4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-1-etilurea; y

1-[[[4aR,6R,8aR)-2-amino-3-ciano-8-metil-4H,4aH,5H,6H,7H,8H,8aH,9H-tieno[3,2-g]quinolin-6-il]carbonil]-1-(ciclopropilmetil)-3-[2-(dimetilamino)etil]urea;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 14. Un agente farmacéutico que comprende (1) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (2) al menos un fármaco anti-parkinsoniano seleccionado entre L-dopa, agonistas del receptor D₂ de dopamina, agentes anticolinérgicos, antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina, antagonistas del receptor de NMDA, inhibidores de la monoamino oxidasa B, inhibidores de COMT, inhibidores de la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos, droxidopa, melevodopa, treo-dops, zonisamida y hidrocloreuro de amantadina.

25 15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas o la hiperprolactinemia.

30 16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 para su uso en la prevención o tratamiento de la enfermedad de Parkinson.