

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 983**

51 Int. Cl.:

C07D 491/18	(2006.01)	C07D 471/08	(2006.01)
A61K 31/485	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		
A61K 31/5375	(2006.01)		
A61K 31/541	(2006.01)		
A61K 31/55	(2006.01)		
A61P 25/04	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2012 PCT/JP2012/072868**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO13035833**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2012 E 12829693 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2774926**

54 Título: **Derivado de morfina**

30 Prioridad:

09.09.2011 JP 2011196641
30.07.2012 JP 2012168401

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.07.2017

73 Titular/es:

THE KITASATO INSTITUTE (50.0%)
9-1, Shirokane 5-chome Minato-ku
Tokyo 108-8641, JP

72 Inventor/es:

NAGASE, HIROSHI;
FUJII, HIDEAKI;
NAKATA, ERIKO;
WATANABE, YOSHIKAZU y
TAKAHASHI, TOSHIHIRO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 626 983 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 morfinano

5 **Campo técnico**

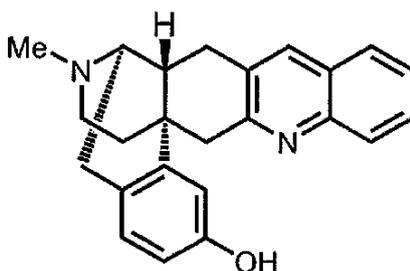
La presente invención se refiere a un derivado de morfinano que tiene una actividad antagonista del receptor opioide δ .

10 **Antecedentes en la técnica**

Se conocen tres tipos de receptores opioides, es decir, los receptores μ , δ y κ , y se ha usado la morfina, que tiene una fuerte afinidad con respecto al receptor μ , como analgésico durante largo tiempo. Aunque la morfina tiene un fuerte efecto analgésico, se sabe que causa sucesos adversos tales como formación de dependencia, depresión respiratoria y estreñimiento, a través del receptor μ . También se sabe que los agonistas del receptor δ no están implicados en los sucesos adversos observados para la morfina, aunque el receptor δ también participa en el efecto analgésico. Por lo tanto, se considera que un agonista selectivo del receptor δ puede tener potencial como analgésico superior a la morfina y, por esta razón, se han llevado a cabo investigaciones que se centran activamente en el descubrimiento de tal analgésico. Sin embargo, aún no se ha aprobado ningún agonista del receptor δ como agente terapéutico o profiláctico.

El documento de Patente 1 describe que un compuesto representado por la siguiente fórmula (A):

[Fórmula 1]

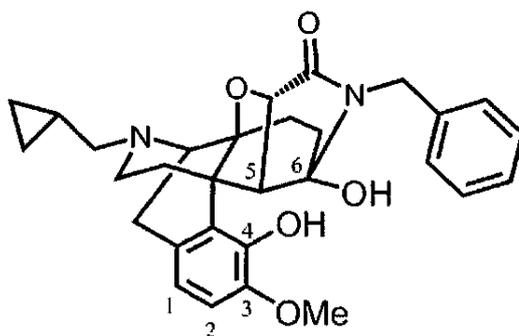


(A)

25

tiene actividad agonista del receptor opioide δ . Además, en el documento de no Patente 1, los inventores de la presente invención realizaron informes en lo que respecta a un compuesto representado por la siguiente fórmula (B):

30 [Fórmula 2]



(B)

aunque, sin embargo, este compuesto tiene mayor afinidad por el receptor μ que por los receptores δ .

35 Además, por comparación del compuesto representado por la fórmula (B) mencionada anteriormente y los derivados de morfinano representados por la fórmula general (I) que se menciona posteriormente, se observa que existe diferencia en la estructura química, es decir, los componentes de los anillos de los dos compuestos son significativamente diferentes. Más específicamente, en el compuesto representado por la fórmula (B) mencionada

anteriormente, el resto de anillo de cinco miembros que contiene nitrógeno tiene una estructura de amida, y uno de los átomos de carbono que se unen al átomo de nitrógeno está además sustituido con un grupo hidroxilo (se forma una estructura hemiaminal). Mientras tanto, en los derivados de morfina de la presente invención representados por la fórmula general (I) que se menciona posteriormente, el resto de anillo de cinco miembros correspondiente
 5 tiene una estructura de amina (es decir, no tiene grupo carbonilo), y además, este resto de anillo de cinco miembros no tiene grupo hidroxilo.

Los inventores de la presente invención presentaron recientemente una solicitud de patente para compuestos que corresponden al compuesto representado por la fórmula (B) mencionada anteriormente en la que dos de los grupos hidroxilo en las posiciones 4 y 6 están unidos a través de una cadena de metileno (documento de Patente 2, documento de no Patente 2). Sin embargo, los derivados de morfina representados por la fórmula general (I) que se mencionan posteriormente no tienen ningún enlace entre las posiciones 4 y 6.

Referencias de la técnica anterior

15

Documentos de Patente

Documento de Patente 1: WO2008/001859

Documento de Patente 2: WO2012/102360

20

Documentos de no Patente

Documento de no Patente 1: Tetrahedron, 2011, 67, 6682

Documento de no Patente 2: 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2011.

25

Divulgación de la invención

Objetivo que se consigue con la invención

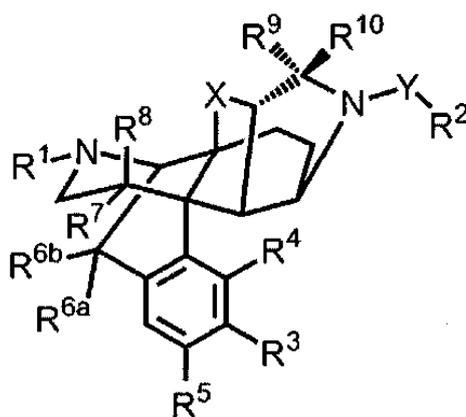
30 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un derivado de morfina representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, y un analgésico que, como principio activo, comprende la sustancia mencionada anteriormente.

Medios para conseguir el objetivo

35

La presente invención proporciona de ese modo un derivado de morfina representado por la siguiente fórmula general (I):

[Fórmula 3]



(I)

40

(en la que, R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, alqueno C₂₋₆, cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilo C₃₋₆, o heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono),

45

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos

de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), alquilenilo C₂₋₆, arilalquilenilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), heteroarilalquilenilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquilenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquilalquilenilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquilenilo C₄₋₆, cicloalquilenilalquilo (el resto cicloalquilenilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o cicloalquilenilalquilenilo (el resto cicloalquilenilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), R³, R⁴ y R⁵, que son iguales o diferentes, representan hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carbamoilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₀, nitro, amino, o acilamino (el resto acilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), R^{6a} y R^{6b}, representan hidrógeno, R⁷ y R⁸, que son iguales o diferentes, representan hidrógeno, flúor o hidroxilo, R⁹ y R¹⁰, que son iguales o diferentes, representan hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, X representa O o CH₂, y Y representa C=O, C=S, SO₂, C(=O)O, C(=O)NR¹¹, C(=S)NR¹¹, o un enlace atómico, donde R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o puede formar un anillo de 4 a 7 miembros junto con el átomo de N al que se une R¹¹ y R², en la que el anillo de 4 a 7 miembros puede contener un heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre átomos de N, O, y S como átomos constituyentes del anillo distintos del átomo de N al que se une R¹¹, y puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), acilo C₂₋₆, y un grupo oxo, con la condición de que el alquilo C₁₋₁₀ como R¹ o R², el resto alquilenilo y el resto cicloalquilo del cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R², el resto alquilenilo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R², así como el resto alquilenilo del heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R² pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre 1 a 6 halógenos, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₀, alcanoililo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, carboxilo, alcoxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), carbamoilo, alquilcarbamoilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), dialquilcarbamoilo (cada resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), alquilsulfonilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), alquilitio (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1 a 6 halógenos, arilcarbonilo, y oxetanilo, el arilo como R¹, el resto arilo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹, el arilo como R², el heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo) como R², o el resto arilo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R², el resto heteroarilo del heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R², el resto arilo del arilalquilenilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono) como R², el resto heteroarilo del heteroarilalquilenilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquilenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono) como R², el resto arilo del ariloxi C₆₋₁₀ como R³, R⁴ o R⁵ y el arilo C₆₋₁₀ como R⁹ o R¹⁰ pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, hidroxilo, alcoxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), carbamoilo, alquilcarbamoilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), dialquilcarbamoilo (cada resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos, fenilo, heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), fenoxi, fenilalquilo (el alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono), metilendioxi, y NR¹²R¹³, donde R¹² y R¹³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcanoililo C₁₋₆, o alcoxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), o R¹² y R¹³ pueden formar un anillo de 4 a 7 miembros junto con el átomo de N al que se unen, donde el anillo de 4 a 7 miembros puede contener además un heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y además, el resto alquilenilo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R² puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre fenilo y alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos), o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a un medicamento que comprende un derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el derivado de morfina

representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo.

5 La presente invención también se refiere a un analgésico que, como principio activo, comprende un derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

10 La presente invención también se refiere a un método para tratar dolor, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

Modos de llevar a cabo la invención

15 En lo sucesivo en el presente documento, se explicará la presente invención con mayor detalle.

Las realizaciones preferentes del derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo incluyen las siguientes.

20 (I) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, alqueno C₂₋₆, cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilo C₃₋₆, o heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono),

25 R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), alqueno C₂₋₆, arilalqueno (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono), heteroarilalqueno (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquilalqueno (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalqueno C₄₋₆, cicloalquenalquilo (el resto cicloalqueno tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o cicloalquenalqueno (el resto cicloalqueno tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono),

30 R³, R⁴ y R⁵, que son iguales o diferentes, representan hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carbamilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₀, nitro, amino, o acilamino (el resto acilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono),

40 R^{6a} y R^{6b} representan hidrógeno,

R⁷ y R⁸, que son iguales o diferentes, representan hidrógeno, flúor o hidroxilo,

R⁹ y R¹⁰, que son iguales o diferentes, representan hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀,

X representa O o CH₂, y

45 Y representa C=O, C=S, SO₂, C(=O)O, C(=O)NR¹¹, C(=S)NR¹¹, o un enlace atómico, donde R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o puede formar un anillo de 4 a 7 miembros junto con el átomo de N al que se une R¹¹ y R², donde el anillo de 4 a 7 miembros puede contener un heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre átomos de N, O, y S como átomos constituyentes del anillo distintos del átomo de N al que se une R¹¹, y puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), acilo C₂₋₆, y grupo oxo,

50 con la condición de que el alquilo C₁₋₁₀ como R¹ o R², el resto alqueno y el resto cicloalquilo del cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R², así como el resto alqueno del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R² pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre 1 a 6 halógenos, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₀, alcanoilo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, carboxilo, y alcoxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono),

60 el arilo como R¹, el resto arilo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹, el arilo como R², el heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo) como R², o el resto arilo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R², el resto heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R², el resto arilo del arilalqueno (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono)

como R^2 , el resto heteroarilo del heteroarilalqueno (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono) como R^2 , el resto arilo del ariloxi C_{6-10} como R^8 , R^4 o R^5 y el arilo C_{6-10} como R^9 o R^{10} pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , hidroxilo, alcocarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), carbamoilo, alquilcarbamoilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), dialquilcarbamoilo (cada resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C_{1-6} sustituido con 1 a 3 halógenos, fenilo, heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), fenoxi, fenilalquilo (el alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono), metilendioxi, y $NR^{12}R^{13}$, donde R^{12} y R^{13} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcanoilo C_{1-6} , o alcocarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), o R^{12} y R^{13} puede formar un anillo de 4 a 7 miembros junto con el átomo de N al que se unen, donde el anillo de 4 a 7 miembros puede contener además un heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y además,

el resto alqueno del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R^1 o R^2 puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre fenilo y alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 3 halógenos.

(2) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el derivado de morfina de acuerdo con (1) mencionado anteriormente, o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^1 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono).

(3) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el derivado de morfina de acuerdo con (1) mencionado anteriormente, o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^1 es alquilo C_{2-6} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 halógenos, o alquilo C_{2-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} .

(4) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el derivado de morfina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) mencionado anteriormente, o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que Y es $C=O$, $C(=O)O$, $C(=O)NR^{11}$, o un enlace atómico.

(5) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el derivado de morfina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) mencionado anteriormente, o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que Y es $C(=O)O$, o $C(=O)NR^{11}$.

(6) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el derivado de morfina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) mencionado anteriormente, o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que Y es un enlace atómico, y R^2 es arilo C_{6-10} o heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo).

(7) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el derivado de morfina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) mencionado anteriormente, o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que Y es un enlace atómico, y R^2 es heteroarilo (contiene al menos un átomo de N como átomo constituyente del anillo, y puede contener además de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S).

(8) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el derivado de morfina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) mencionado anteriormente, o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que Y es $C(=O)$, R^2 es alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono).

(9) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el derivado de morfina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) mencionado anteriormente, o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que Y es $C(=O)$, y R^2 es arilo C_{6-10} o heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo).

(10) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el derivado de morfina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) mencionado anteriormente, o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que X es CH_2 .

(11) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el derivado de morfina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10) mencionado anteriormente, o una sal de adición de ácido

farmacológicamente aceptable del mismo, en el que uno de R^3 y R^4 es hidroxilo, y el otro es hidrógeno.

(12) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el derivado de morfina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10) mencionado anteriormente, o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^3 es halógeno, ciano, carbamoilo, alcoxi C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , amino, o acilamino (el resto acilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), R^4 es hidrógeno o hidroxilo, y R^5 es hidrógeno.

(13) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el derivado de morfina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10) mencionado anteriormente, o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^3 es hidroxilo o carbamoilo, R^4 es hidrógeno, y R^5 es hidrógeno.

(14) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el derivado de morfina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10) mencionado anteriormente, o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que todos los R^3 , R^4 y R^5 son hidrógenos.

(15) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el derivado de morfina de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (14) mencionado anteriormente, o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que todos los R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son hidrógenos.

(16) El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que:

R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son hidrógenos,

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono),

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), alqueno C_{2-6} , arilalqueno (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono), heteroarilalqueno (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquilalqueno (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalqueno C_{4-6} , cicloalquenalquilo (el resto cicloalqueno tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o cicloalquenalquilo (el resto cicloalqueno tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono),

R^3 y R^4 , que son iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carbamoilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi C_{6-10} , amino, o acilamino (el resto acilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono),

X es O o CH_2 , y

Y es $C=O$, SO_2 , o un enlace atómico, con la condición de que el alquilo C_{1-6} como R^1 o R^2 , el resto alqueno y el resto cicloalquilo del cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R^1 o R^2 , así como el resto alqueno del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R^1 o R^2 pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre 1 a 3 halógenos, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi C_{6-10} , alcanoiloxi C_{1-6} , y alcocarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono),

el resto arilo del aralquilo como R^1 , el arilo como R^2 , el heteroarilo como R^2 o el resto arilo del aralquilo como R^2 , el resto heteroarilo del heteroarilalquilo como R^2 , el resto arilo del arilalqueno como R^2 , el resto heteroarilo del heteroarilalqueno como R^2 , y el resto arilo del ariloxi C_{6-10} como R^3 o R^4 pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , hidroxilo, alcocarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), carbamoilo, alquilcarbamoilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), dialquilcarbamoilo (cada resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C_{1-6} sustituido con 1 a 3 halógenos, fenilo, heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), fenoxi, fenilalquilo (el alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono), metilendioxo, y $NR^{12}R^{13}$, donde R^{12} y R^{13} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , o alcocarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), o R^{12} y R^{13} pueden formar un anillo de 4 a 7 miembros junto con el átomo de N al que se unen, anillo de 4 a 7 miembros que puede contener además un heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y además,

el resto alqueno del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R^1 o R^2 puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre fenilo y alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 3 halógenos.

(17) El derivado de morfina o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (16) mencionado anteriormente, en el que R^1 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono),

átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono).

5 (18) El derivado de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (16) mencionado anteriormente, en el que R^1 es alquilo C_{2-6} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 3 halógenos, o alquilo C_{2-6} sustituido con alcoxi C_{1-6} .

(19) El derivado de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (16) a (18) mencionado anteriormente, en el que R^2 es arilo C_{6-10} .

10 (20) El derivado de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (16) a (19) mencionado anteriormente, en el que X es O.

(21) El derivado de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (16) a (19) mencionado anteriormente, en el que X es CH_2 .

15 (22) El derivado de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (16) a (21) mencionado anteriormente, en el que Y es C=O o un enlace atómico.

20 (23) El derivado de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (16) a (21) mencionado anteriormente, en el que Y es C=O.

(24) El derivado de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (16) a (23) mencionado anteriormente, en el que uno de R^3 y R^4 es hidroxilo, y el otro es hidrógeno.

25 (25) El derivado de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (16) a (23) mencionado anteriormente, en el que R^3 es carbamoilo, halógeno, alcoxi C_{1-6} , alcanoiloxi C_{1-6} , ciano, amino, o acilamino (el resto acilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), y R^4 es hidrógeno o hidroxilo.

30 (26) El derivado de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (16) a (23) mencionado anteriormente, en el que R^3 es hidroxilo o carbamoilo, y R^4 es hidrógeno.

35 (27) El derivado de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (16) a (23) mencionado anteriormente, en el que R^3 es carbamoilo, y R^4 es hidroxilo.

En la presente invención:

40 Algunos ejemplos del alquilo C_{1-10} incluyen metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, y similar.

Algunos ejemplos del alquilo C_{1-6} incluyen metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, y similar.

45 Algunos ejemplos del alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 3 halógenos incluyen 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoroetilo, trifluorometilo, 3,3,3-trifluoropropilo, y similar.

Algunos ejemplos del alqueno C_{2-6} incluyen 2-propenilo, 3-metil-2-butenilo, y similar.

50 Algunos ejemplos del cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) incluyen metilo, etilo, y similar sustituido con cicloalquilo C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

55 Algunos ejemplos del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) incluyen un grupo bencilo, y un grupo fenetilo.

Algunos ejemplos del cicloalquilo C_{3-6} incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similar.

60 Algunos ejemplos del arilo C_{6-10} incluyen fenilo, naftilo, y similar.

Algunos ejemplos del heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo) incluyen piridilo, furilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, y similar.

65 Algunos ejemplos del heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) incluyen (piridin-2-

il)metilo, (piridin-3-il)metilo, (piridin-4-il)metilo, (furan-2-il)metilo, (furan-3-il)metilo, (imidazol-2-il)metilo, (imidazol-4-il)metilo, (imidazol-5-il)metilo, (tiazol-2-il)metilo, (tiazol-4-il)metilo, (tiazol-5-il)metilo, y similar.

5 Algunos ejemplos del arilalquenilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono) incluyen 2-propenilo, 3-metil-2-butenilo, y similar sustituido con fenilo, naftilo, o similar.

10 Algunos ejemplos del heteroarilalquenilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono) incluyen 2-propenilo, 3-metil-2-butenilo, y similar sustituido con piridilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, o similar.

Algunos ejemplos del cicloalquilalquenilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono) incluyen 2-propenilo, 3-metilo-2-butenilo, y similar sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

15 Algunos ejemplos del cicloalquenilo C₄₋₆ incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, y similar.

Algunos ejemplos del cicloalquenilalquilo (el resto cicloalquenilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) incluyen metilo, etilo, y similar sustituido con ciclobutenilo, ciclopentenilo, o similar.

20 Algunos ejemplos del cicloalquenilalquenilo (el resto cicloalquenilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono) incluyen 2-propenilo, 3-metilo-2-butenilo sustituido con ciclobutenilo, ciclopentenilo, o similar.

25 Algunos ejemplos del alquilo C₁₋₃ incluyen metilo, etilo, y similar.

Algunos ejemplos del alquilo C₂₋₆ sustituido con hidroxilo incluyen 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-2-metilpropilo, y similar.

30 Algunos ejemplos del alquilo C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ incluyen 2-metoxietilo, y similar.

Algunos ejemplos del alcanilo C₁₋₆ incluyen acetilo, propionilo, y similar.

Algunos ejemplos del alcoxi C₁₋₆ incluyen metoxi, etoxi, propoxi, y similar.

35 Algunos ejemplos del alcaniloxi C₁₋₆ incluyen acetoxi, y similar.

Algunos ejemplos del alcoxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono) incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, y similar.

40 Algunos ejemplos del halógeno incluyen flúor, cloro, bromo, y similar.

Algunos ejemplos del alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos incluyen fluorometoxi, trifluorometoxi, y similar.

45 Algunos ejemplos del fenilalquilo (el alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono) incluyen bencilo, y similar.

Algunos ejemplos del ariloxi C₆₋₁₀ incluyen fenoxi, y similar.

Algunos ejemplos del arilamino C₆₋₁₀ incluyen fenilamino, y similar.

50 Algunos ejemplos del alquilamino C₁₋₈ incluyen metilamino, etilamino, y similar.

Algunos ejemplos del aralquilamino (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) incluyen bencilamino, y similar.

55 Algunos ejemplos del acilamino (el resto acilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono) incluyen acetilamino, y similar.

Algunos ejemplos del alquilcarbamoilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono) incluyen etilcarbamoilo, y similar.

60 Algunos ejemplos del dialquilcarbamoilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono) incluyen dietilcarbamoilo, y similar.

Algunos ejemplos del alquilsulfonilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono) incluyen metilsulfonilo, y similar.

65 Algunos ejemplos del arilcarbonilo incluyen benzoilo, y similar.

Algunos ejemplos del anillo de 4 a 7 miembros formado por R² y R¹¹ unidos junto con el átomo de N, o R¹² y R¹³ unidos junto con el átomo de N, que puede contener además un heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre N, O y S, incluyen un anillo de piperidina, un anillo de piperazina, y un anillo de morfolina.

5 Algunos ejemplos de la sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del derivado de morfinano representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente incluyen una sal con un ácido orgánico o un ácido inorgánico tal como clorhidrato, sulfato, fumarato, oxalato, metanosulfonato, y alcanforsulfonato.

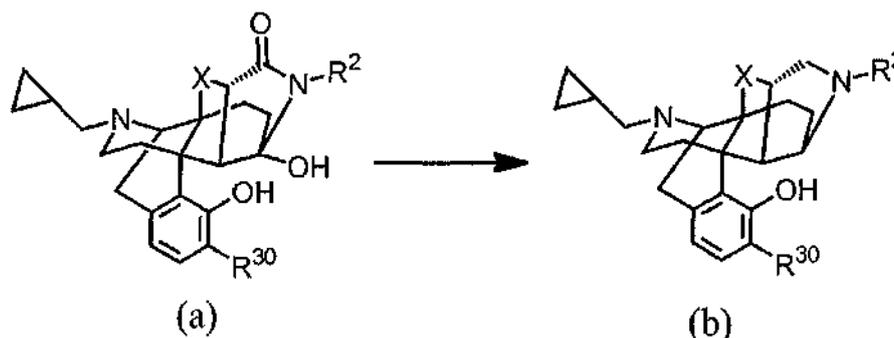
10 El derivado de morfinano representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente y una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo incluyen isómeros cis y trans, racematos, isómeros ópticos de los mismos, y similares.

15 El derivado de morfinano representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente y una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo incluyen hidratos y solvatos de los mismos.

En lo sucesivo en el presente documento, se explicarán métodos para preparar el derivado de morfinano representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

20 (I) Derivados de morfinano representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente en la que R¹ = CPM, R⁴ = hidroxilo, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ = hidrógeno, Y = enlace atómico, y R³ = hidrógeno o alcoxi C₁₋₆ (CPM significa ciclopropilmetilo):

[Fórmula 4]

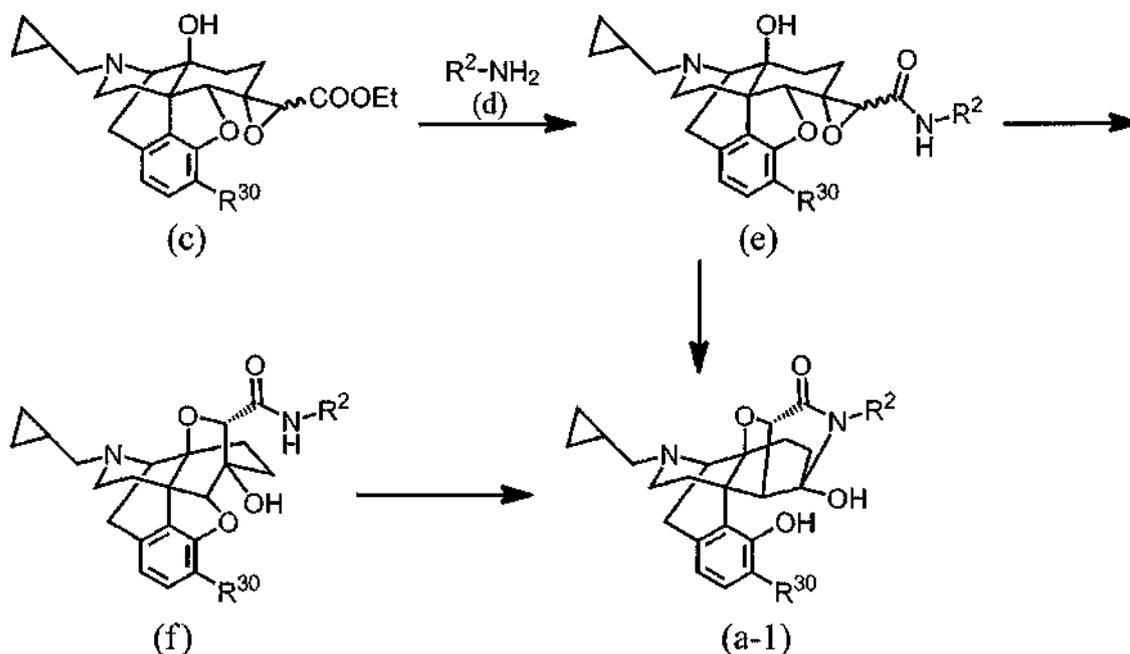


25 (En las fórmulas, R³⁰ representa hidrógeno o alcoxi C₁₋₆, y X y R² tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

30 El compuesto (b) de la presente invención se puede sintetizar por reducción del compuesto (a) con un complejo de borano-tetrahidrofurano (THF) o similar en un disolvente tal como THF. El compuesto (a) como material de partida se prepara mediante cualquiera de los siguientes métodos A, B y métodos similares a estos métodos.

(Método A) Método para preparar el compuesto (a) en el que X es un átomo de O

35 [Fórmula 5]



(En las fórmulas, R^{30} representa hidrógeno o alcoxi C_{1-6} , y R^2 tiene el mismo significado que el definido anteriormente.)

5

(1) Síntesis del compuesto (e)

El compuesto (e) se puede obtener por reacción del compuesto (c) con una amina denominada compuesto (d) en un disolvente tal como THF y N,N-dimetilformamida (DMF) en presencia o ausencia de una base tal como n-butil litio e hidruro sódico. La amina (d) se puede usar tanto como reactivo como disolvente. El compuesto (c) se puede sintetizar mediante cualquiera de métodos conocidos (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 121 y similares) y métodos similares a ello.

10

(2) Síntesis del compuesto (a-1)

15

El compuesto (a-1), que corresponde al compuesto (a) en el que X es un átomo de O, se puede sintetizar a partir del compuesto (e) mediante cualquiera de los siguientes dos tipos de métodos.

Método A-1:

20

El compuesto (a-1) se puede obtener por tratamiento del compuesto (e) con una base tal como t-butoxido potásico o hidruro sódico en un disolvente tal como t-butanol, ciclopentil metil éter, DMF, o dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente usado, preferentemente a 80 °C o mayor. Como disolvente, son preferentes ciclopentil metil éter y t-butanol.

25

Método A-2:

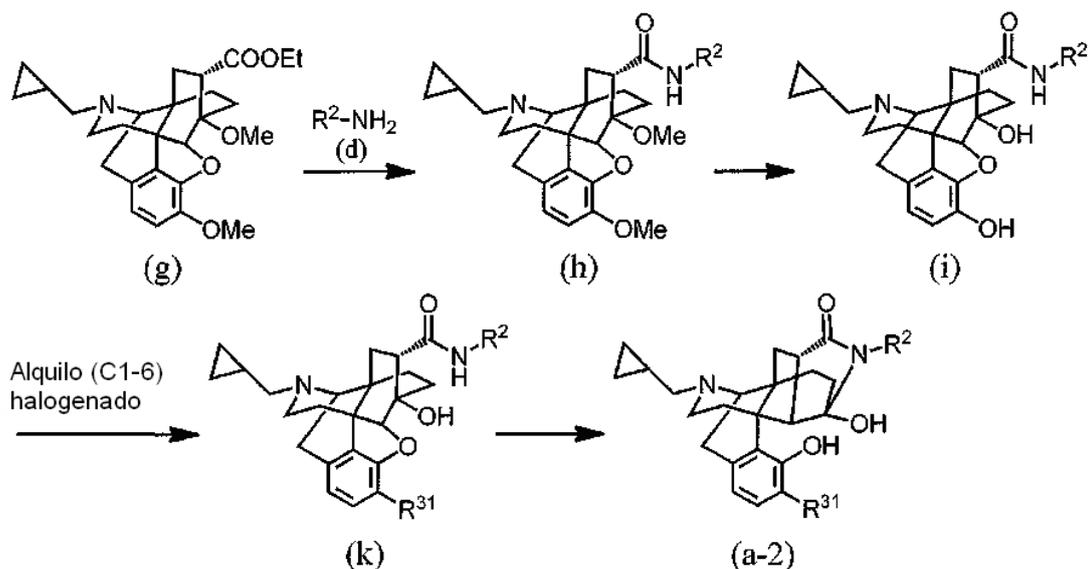
El compuesto (a-1) se puede obtener por tratamiento del compuesto (e) con una base tal como hidruro sódico en THF a la temperatura de reflujo para preparar el compuesto (f), y a continuación por tratamiento del compuesto (f) resultante con una base tal como t-butoxido potásico o hidruro sódico a una temperatura de 80 °C o mayor en un disolvente tal como t-butanol o ciclopentil metil éter.

30

(Método B) Método para preparar el compuesto (a) en el que X es CH_2

35

[Fórmula 6]



(En las fórmulas, R³¹ representa alcoxi C₁₋₆, y R² tiene el mismo significado que el definido anteriormente.)

5 (1) Síntesis del compuesto (h)

El compuesto (h) se puede obtener por reacción del compuesto (g) con una amina denominada compuesto (d) en un disolvente tal como THF en presencia de una base tal como n-butil litio. El compuesto (g) como material de partida se sintetiza mediante cualquier método conocido (Tetrahedron, 2009, 65, 4808 y similares) y métodos similares a
10 ello.

(2) Síntesis del compuesto (i)

El compuesto (i) se puede sintetizar por tratamiento del compuesto (h) con tribromuro de boro o similar en un disolvente tal como diclorometano. El compuesto (i) también se puede sintetizar mediante un método conocido usando 17-(ciclopropilmetil)nortebaína como material de partida (Bioorg. Med. Chem., 2004, 12, 4133).
15

(3) Síntesis del compuesto (k)

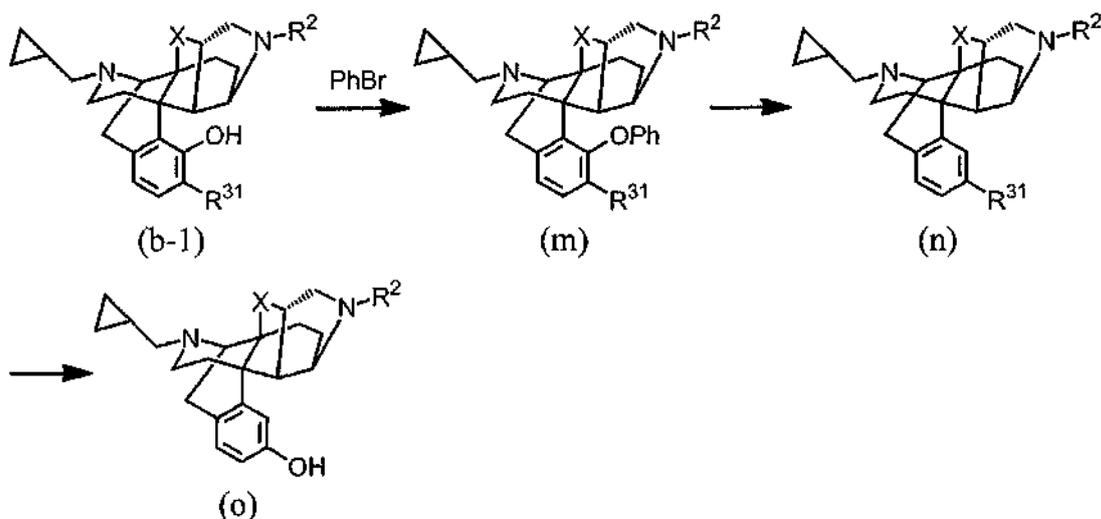
El compuesto (k) se puede sintetizar por tratamiento del compuesto (i) con un haluro de alquilo en un disolvente tal como DMF en presencia de una base tal como carbonato potásico.
20

(4) Síntesis del compuesto (a-2)

El compuesto (k) se convierte en el compuesto (a-2), que es el compuesto (a) en el que X es CH₂, usando la reacción que se describe en el método A-1.
25

(II) Derivados de morfinano representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente en la que R¹ = CPM, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ = hidrógeno, Y = enlace atómico, y R³ = hidroxilo o alcoxi C₁₋₆:
30

[Fórmula 7]



(En las fórmulas, R^{31} representa alcoxi C_{1-6} , y X y R^2 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

5 Primera etapa

El compuesto (m) se sintetizó por reacción del compuesto (b-1) con bromobenceno en un disolvente tal como piridina en presencia de un catalizador tal como cobre en polvo y una base tal como carbonato potásico.

10 Segunda etapa

El compuesto (n), que es el compuesto de la presente invención, se sintetiza mediante la reducción de Birch del compuesto (m). Esta reacción se lleva a cabo, por ejemplo, usando gel de sílice sódica de Etapa I y etilendiamina como reactivos en un disolvente tal como THF.

15

Tercera etapa

El compuesto (o) de la presente invención, donde el compuesto de fórmula general (I) en la que R^3 es un grupo hidroxilo, se sintetiza mediante un método para tratar el compuesto (n) con tribromuro de boro o similar en diclorometano, o un método para tratar el compuesto (n) con un alcanotiol tal como 1-dodecanotiol en DMF en presencia de una base tal como t-butóxido potásico.

20

(III) Derivados de morfinano representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente en la que R^1 no es CPM:

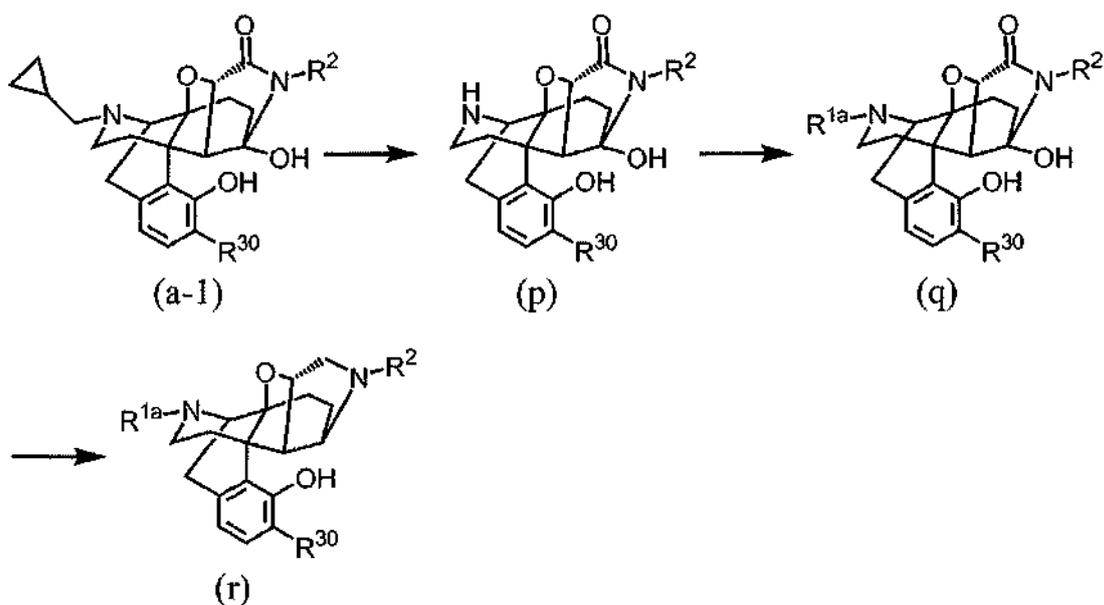
25

Estos compuestos se pueden sintetizar mediante cualquiera de los siguientes métodos C y D.

(Método C) Método para preparar los compuestos en los que X = O, R^4 = hidroxilo, R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} = hidrógeno, Y = enlace atómico, y R^3 = hidrógeno o alcoxi C_{1-6}

30

[Fórmula 8]



(En las fórmulas, R^{1a} representa un grupo definido como R¹ distinto de CPM, R³⁰ representa hidrógeno o alcoxi C₁₋₆, y R² tiene el mismo significado que el definido anteriormente.)

5

Primera etapa

El compuesto (a-1) se puede convertir en el compuesto (p) usando un método de N-alquilación conocido, que comprende una reacción con un éster de ácido clorofórmico y posterior reacción de descarbamación (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 6302 y similares).

10

Segunda etapa

El compuesto (p) se puede convertir en el compuesto (q) mediante una reacción de N-alquilación habitual o una reacción de aminación reductora.

15

Tercera etapa

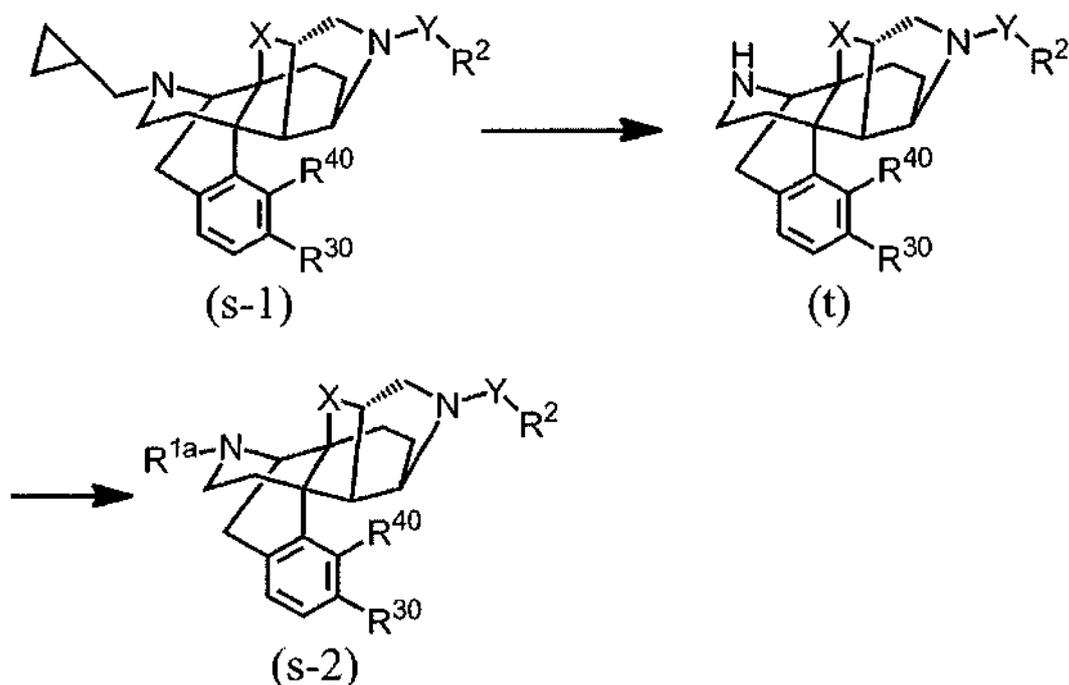
El compuesto (r) de la presente invención se sintetiza a partir del compuesto (q) mediante el método de conversión que se ha descrito en el método (I) mencionado anteriormente, en el que el compuesto (a) se convierte en el compuesto (b).

20

(Método D) Método para preparar los compuestos en los que R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ = hidrógeno, y R³ y R⁴ = hidrógeno o alcoxi C₁₋₆

25

[Fórmula 9]



(En las fórmulas, R^{30} y R^{40} , que son diferentes entre sí, representan hidrógeno o alcoxi C_{1-6} , R^{1a} representa un grupo definido como R^1 distinto de CPM, y X, Y y R^2 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

5 Primera etapa

La desalquilación del compuesto (s-1) se lleva a cabo mediante el método descrito en la primera etapa del método de síntesis (III) C mencionado anteriormente (la reacción con un éster de ácido clorofórmico y la posterior descarbamación), o un método que usa azodicarboxilato de dietilo (Synthetic Communications, 1995, 25, 829 y similares). El compuesto (s-1) como material de partida se prepara mediante cualquiera de los métodos E a I descritos posteriormente y métodos similares a ellos.

15 Segunda etapa

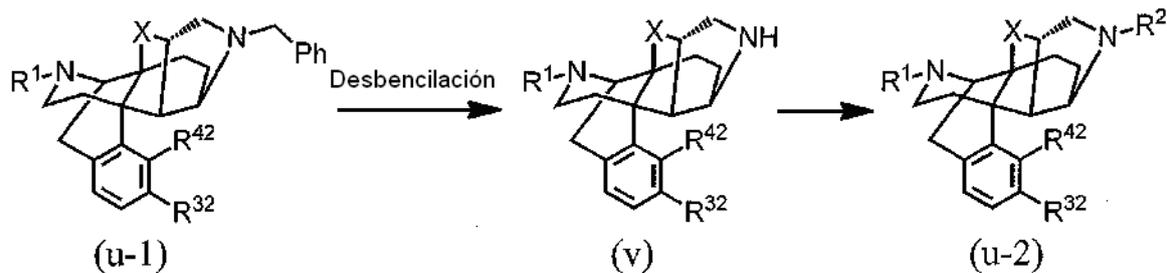
El compuesto (t) se puede convertir en el compuesto (s-2) mediante una reacción de N-alkilación habitual, una reacción de aminación reductora, la reacción de Michel con un compuesto carbonílico α,β -insaturado o similar, o un método de dos etapas (amidación basada en condensación con un ácido o ácidos carboxílicos y posterior reducción de la amida).

20 (IV) Derivados de morfinano representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente en la que R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} = hidrógeno, e Y = enlace atómico:

Estos compuestos se pueden sintetizar mediante cualquiera de los siguientes métodos E o F.

25 (Método E)

[Fórmula 10]



30 (En las fórmulas, R^{32} y R^{42} , que son diferentes entre sí, representan hidrógeno, hidroxilo, o alcoxi C_{1-6} , y X, R^1 y R^2

tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

Primera etapa

- 5 El compuesto (v) se puede obtener por reducción catalítica del compuesto (u-1) usando paladio-carbono como catalizador, o similar. El compuesto (u-1) como material de partida se sintetiza mediante cualquiera de los métodos de preparación I, II y III (método C) mencionados anteriormente o métodos similares a ellos.

Segunda etapa

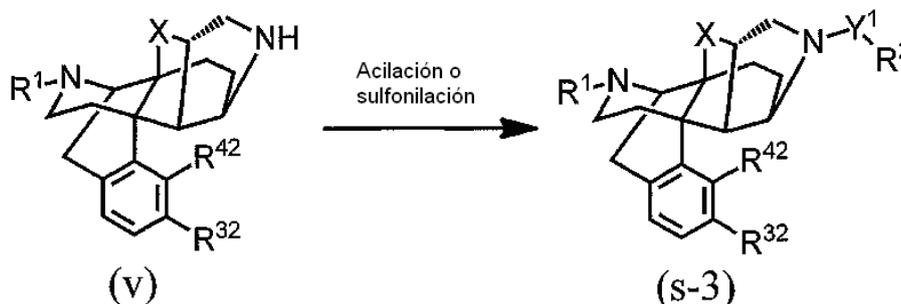
- 10 El compuesto (u-2) de la presente invención se obtiene mediante una reacción de N-alkilación, N-arilación o N-heteroarilación del compuesto (v). Cuando R² es arilo o heteroarilo, se usa una reacción de acoplamiento cruzado con el correspondiente compuesto halogenado en presencia de un catalizador de paladio, o similar, o una reacción de adición-eliminación con el correspondiente haluro de heteroarilo en presencia de una base tal como carbonato potásico, o similar. Cuando R² es alquilo, alqueno o aralquilo, se usa cualquiera de las reacciones de los siguientes tres tipos de métodos.
- 15 - Reacción de alquilación del compuesto (v) con un haluro de alquilo en presencia de una base
 - Reacción de aminación reductora del compuesto (v) con un aldehído o cetona
 - Amidación del compuesto (v) a través de una reacción con un ácido carboxílico o cloruro de ácido carboxílico y posterior reducción de la amida.
- 20

(V) Derivados de morfinano representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente en la que R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ = hidrógeno, e Y = CO o SO₂:

- 25 Estos compuestos se pueden sintetizar mediante el siguiente método F.

(Método F)

[Fórmula 11]



- 30 (En la fórmula, R³² y R⁴², que son diferentes entre sí, representan hidrógeno, hidroxilo, o alcoxi C₁₋₆, Y¹ representa CO o SO₂, y X, R¹ y R² tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

- 35 El compuesto (s-3) de la presente invención se sintetiza mediante una reacción de acilación o una reacción de sulfonylación del compuesto (v). Como agente de acilación, se usa un cloruro de ácido carboxílico, anhídrido de ácido, o similar. Se puede emplear un método de reacción de un ácido carboxílico en presencia de un agente de condensación como un tipo de la reacción de acilación.

- 40 Cuando R³² o R⁴² es un grupo hidroxilo, la acilación del grupo hidroxilo puede transcurrir de forma simultánea en la reacción de acilación anterior. En muchos casos, el producto de reacción resultante se puede convertir en el compuesto donde R³² o R⁴² es un grupo hidroxilo por tratamiento con hidróxido sódico acuoso, o similar.

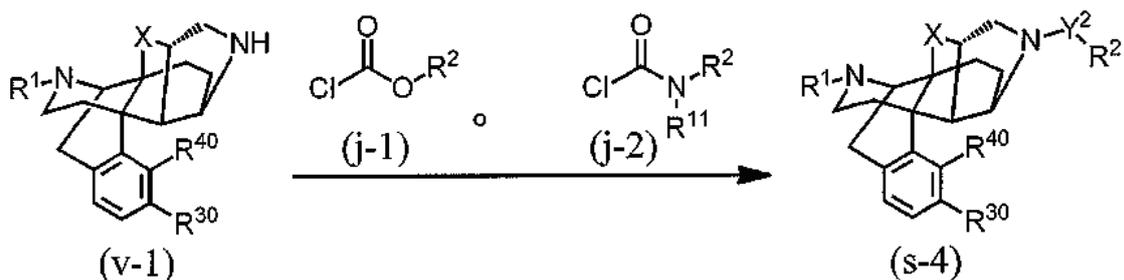
Como agente de sulfonylación, se usa un cloruro de alquilsulfonylo, un cloruro de arilsulfonylo, o similar.

- 45 (VI) Derivados de morfinano representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente en la que R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ = hidrógeno, e Y = C(=O)O o C(=O)NR¹¹:

Estos compuestos se pueden sintetizar mediante uno cualquiera de los siguientes métodos G a J.

- 50 (Método G)

[Fórmula 12]

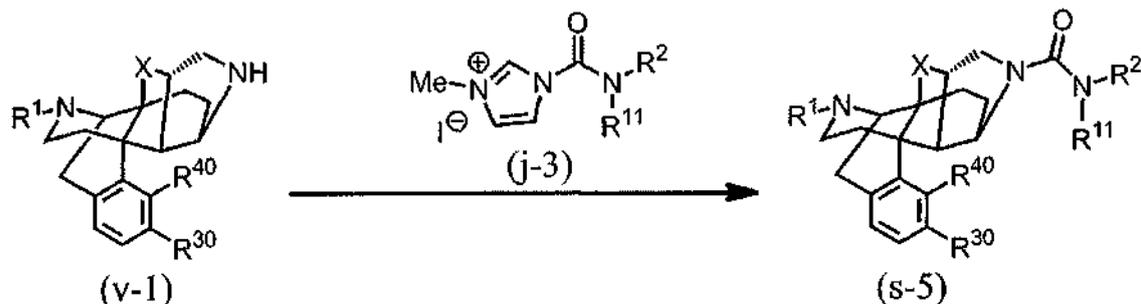


(En las fórmulas, R^{30} y R^{40} , que son diferentes entre sí, representan hidrógeno o alcoxi C_{1-6} , Y^2 representa $C(=O)O$ o $C(=O)NR^{11}$, y R^1 , R^2 , R^{11} y X tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

5 De acuerdo con el método G mencionado anteriormente, el compuesto (s-4) de la presente invención en el que Y^2 es $C(=O)O$ o Y^2 es $C(=O)NR^{11}$ se puede sintetizar por reacción del compuesto (v-1) con el compuesto (j-1) o el compuesto (j-2), respectivamente, en presencia de una base tal como trietilamina.

10 (Método H) (Método para preparar los compuestos donde Y es $C(=O)NR^{11}$)

[Fórmula 13]

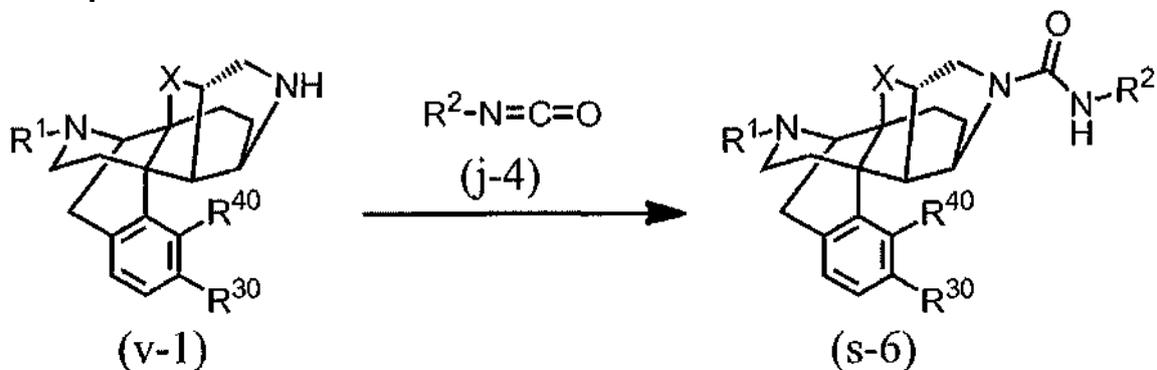


15 (En las fórmulas, R^{30} y R^{40} , que son diferentes entre sí, representan hidrógeno o alcoxi C_{1-6} , y R^1 , R^2 , R^{11} y X tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

20 De acuerdo con el método H mencionado anteriormente, el compuesto de urea (s-5) de la presente invención se puede sintetizar por reacción del compuesto (v-1) con el compuesto (j-3) en presencia de una base tal como trietilamina. El compuesto (j-3) como reactivo de reacción se puede sintetizar mediante un método que se describe en la bibliografía (Tetrahedron, 2005, 61, 7153), o similar.

(Método I) (Método para preparar los compuestos donde Y es $C(=O)NH$)

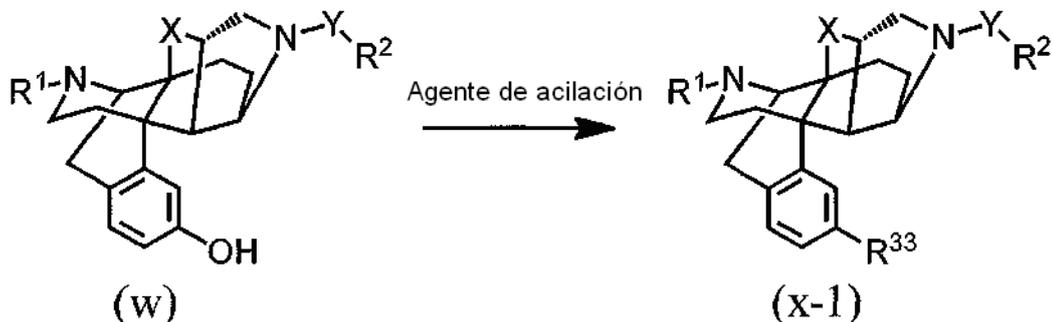
25 [Fórmula 14]



(En las fórmulas, R^{30} y R^{40} , que son diferentes entre sí, representan hidrógeno o alcoxi C_{1-6} , y R^1 , R^2 y X tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

30 De acuerdo con el método I mencionado anteriormente, el compuesto de urea (s-6) de la presente invención se puede sintetizar por reacción del compuesto (v-1) con el isocianato (j-4).

[Fórmula 17]

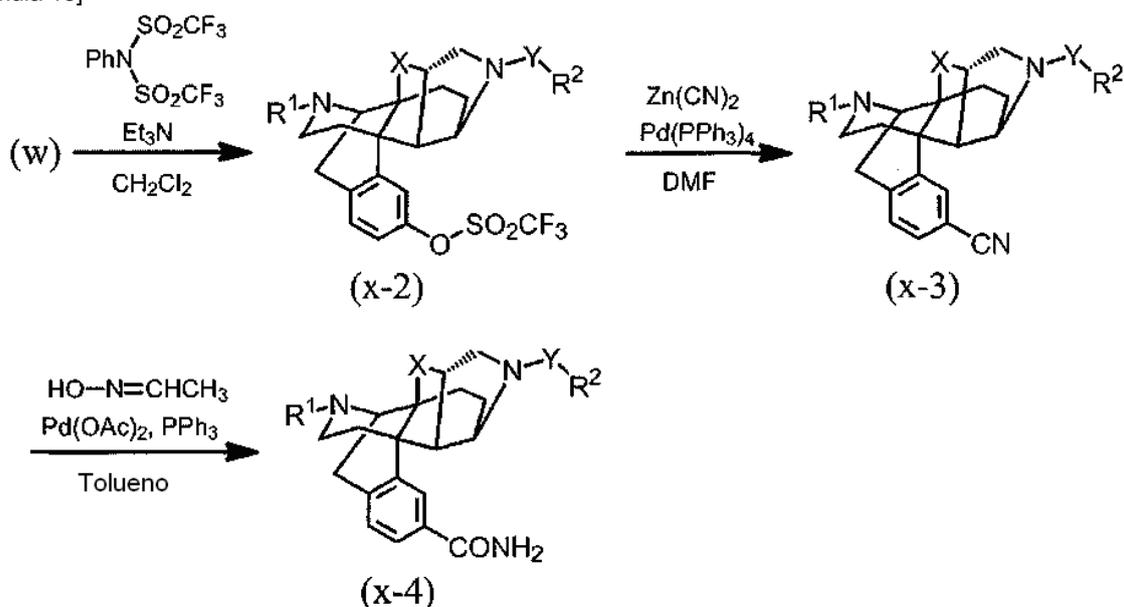


5 (En las fórmulas, R³³ representa alcaniloxi C₁₋₆, y R¹, R², X e Y tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

La reacción anterior se lleva a cabo usando un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido como agente de acilación en un disolvente tal como piridina.

10 (2) Método para preparar los compuestos donde R³ = ciano o CONH₂

[Fórmula 18]

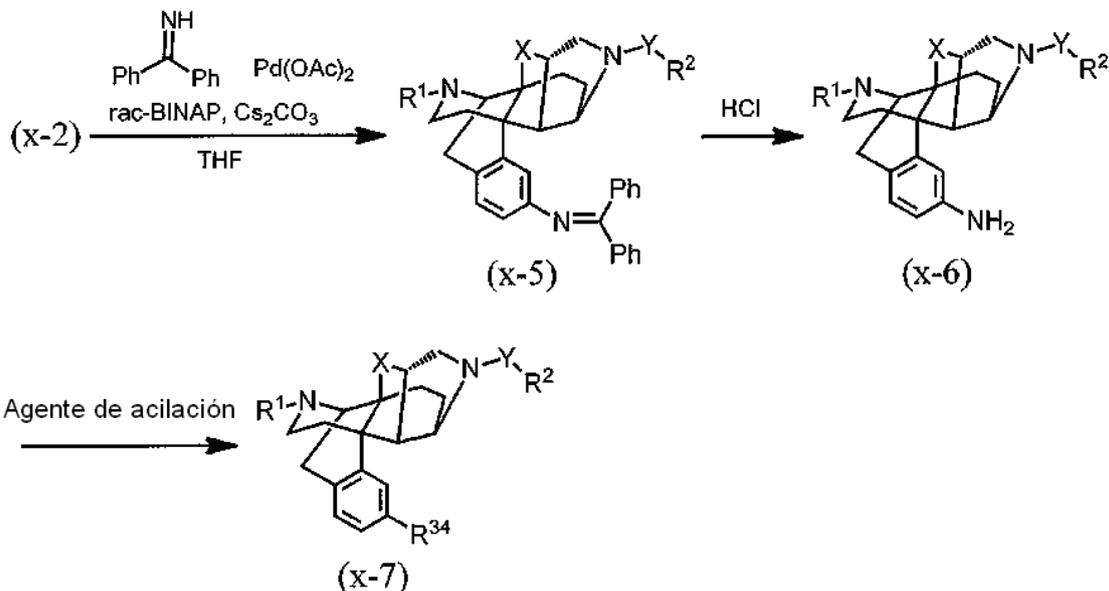


15 (En las fórmulas, R¹, R², X e Y tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

20 Como se muestra en el esquema mencionado anteriormente, el compuesto (x-4) de la presente invención se sintetiza a partir del compuesto (w) en tres etapas (primera etapa: trifluorometanosulfonilación del grupo hidroxilo; segunda etapa: introducción del grupo ciano en presencia de un catalizador de paladio; tercera etapa: conversión del grupo ciano en una amida primaria). Para la tercera etapa, se puede usar una reacción de hidrólisis convencional en lugar del método que se describe en el esquema mencionado anteriormente.

(3) Método para preparar los compuestos donde R³ = amino o acilamino C₁₋₆

25 [Fórmula 19]

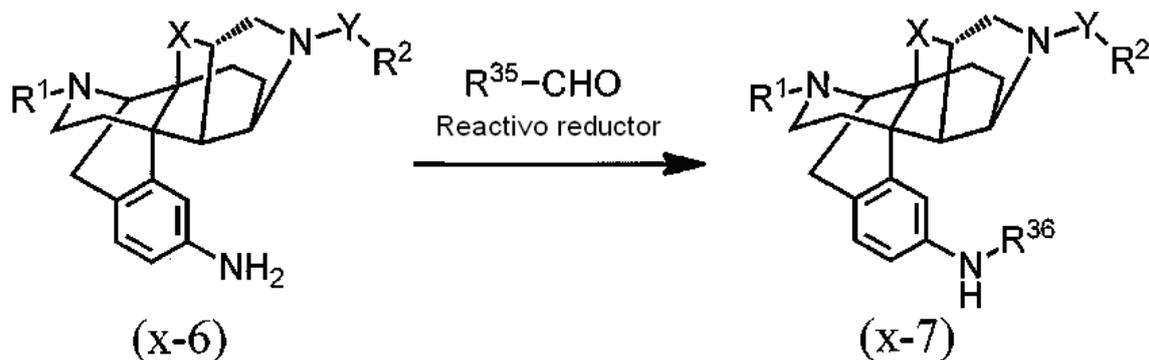


(En las fórmulas, R^{34} representa acilamino C_{1-6} , y R^1 , R^2 , X e Y tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

5 Como se muestra en el esquema mencionado anteriormente, el compuesto (x-7) de la presente invención se sintetiza a partir del compuesto (x-2) a través de tres etapas (primera etapa: reacción de acoplamiento cruzado del triflato (x-2) con benzofenonimina en presencia de un catalizador de paladio; segunda etapa: hidrólisis de la imina (x-5); tercera etapa: acilación del grupo amino con un cloruro de ácido o similar).

10 (4) Método para preparar los compuestos donde R^3 = alquilamino o aralquilamino C_{1-6}

[Fórmula 20]

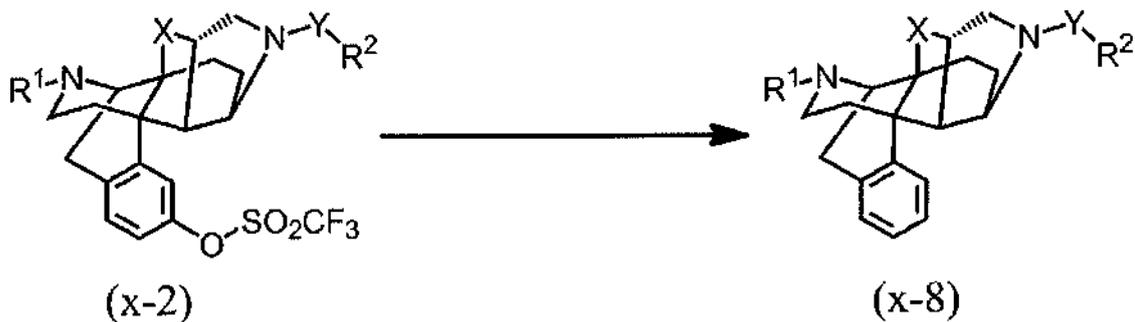


15 (En las fórmulas, R^{35} representa hidrógeno, alquilo C_{1-5} , arilo C_{6-10} o aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenos tiene de 1 a 4 átomos de carbono), R^{36} representa alquilo C_{1-6} o aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenos tiene de 1 a 5 átomos de carbono), y R^1 , R^2 , X e Y tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

20 El compuesto (x-7) de la presente invención se puede obtener por una reacción de aminación reductora del compuesto (x-6) con un aldehído usando borohidruro sódico o similar como agente reductor.

25 (IX) Derivados de morfinano representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente en la que R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} = hidrógeno:

[Fórmula 21]



(En las fórmulas, R¹, R², X e Y tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

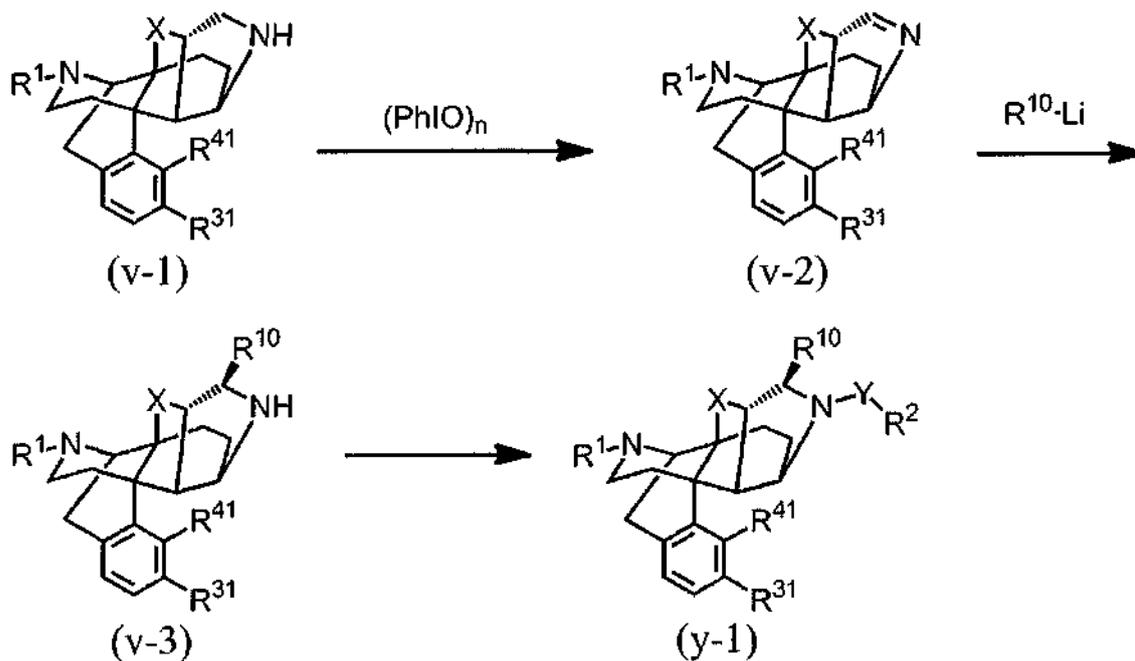
5 El compuesto (x-8) de la presente invención se puede obtener por una reacción de reducción del compuesto (x-2) en presencia de un catalizador de paladio (el método se describe en Tetrahedron Letters, 2010, 51, 2359 y similares).

(X) Derivados de morfinao representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente en la que R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, y R⁸ son hidrógeno, y en la que R⁹ y R¹⁰ es un grupo distinto de hidrógeno:

10 Estos compuestos se pueden sintetizar mediante el siguiente método K o L.

(Método K)

15 [Fórmula 23]



(En las fórmulas, R³¹ y R⁴¹, que son diferentes entre sí, representan hidrógeno o alcoxi C₁₋₆, y X, Y, R¹ y R² tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

20 Primera etapa

La imina (v-2) se sintetiza por oxidación del compuesto (v-1) con un agente oxidante tal como yodosobenceno en un disolvente tal como diclorometano.

25 Segunda etapa

El compuesto (v-3) se sintetiza por tratamiento del compuesto (v-2) con un alquil litio o aril litio de -50 a -80 °C en un disolvente tal como THF.

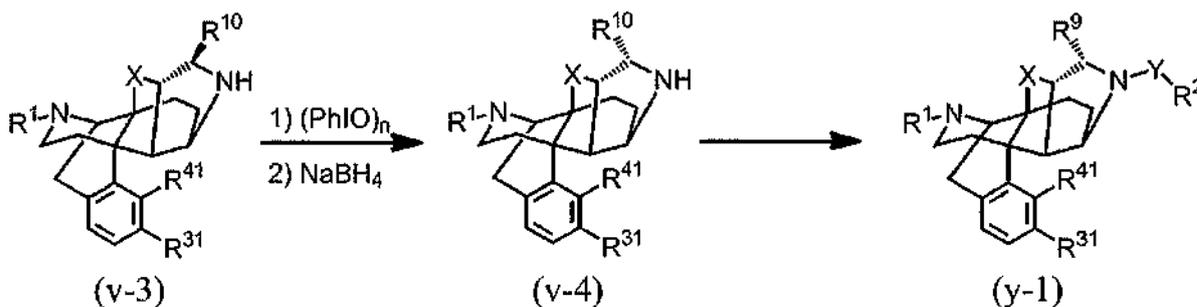
Tercera etapa

El compuesto (y-1) de la presente invención se sintetiza a partir del compuesto (v-3) usando métodos de síntesis ya descritos anteriormente.

5

(Método I)

[Fórmula 24]



10

(En las fórmulas, R^{31} y R^{41} , que son diferentes entre sí, representan hidrógeno o alcoxi C_{1-6} , y X, Y, R^1 y R^2 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.)

Primera etapa

15

El compuesto (v-4) se sintetiza por iminación oxidativa del compuesto (v-3) con yodosobenceno o similar, y posterior reducción con borohidruro sódico.

Segunda etapa

20

El compuesto (y-1) de la presente invención se sintetiza a partir del compuesto (v-4) usando métodos de síntesis ya descritos anteriormente.

25

También se pueden preparar otros compuestos de fórmula general (I) mediante una combinación de los métodos de síntesis mencionados anteriormente y los métodos que se describen en los ejemplos mencionados posteriormente, y similares.

En lo sucesivo en el presente documento, se explicarán los resultados de los ensayos farmacológicos.

30

Como se muestra en el Ejemplo 250, y las Tablas 24 a 26 mencionadas posteriormente, se reveló que los derivados de morfina representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos tienen excelentes actividades agonistas del receptor δ en el ensayo funcional de receptor opioide.

35

Además, como se muestra en el Ejemplo 251, y la Tabla 27 mencionada posteriormente, se reveló que los derivados de morfina representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos tienen excelentes efectos analgésicos.

40

Por lo tanto, los derivados de morfina representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos se pueden usar para terapias de dolor en enfermedades acompañadas por dolor agudo o dolor crónico, o como agentes profilácticos y terapéuticos para dolor de artritis reumatoide, osteoartritis deformante, dolor por cáncer acompañado por dolor intenso tal como osteoma, dolor neuropático diabético, neuralgia postherpética, dolor visceral, y similar.

45

Además, los derivados de morfina representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos se pueden usar como agentes terapéuticos para enfermedades neurológicas acompañadas por ansiedad tales como depresión, trastornos de pánico, trastornos de ansiedad, trastornos de estrés (PTSD, trastorno de estrés agudo), y como agentes profilácticos y terapéuticos para incontinencia urinaria, isquemia del miocardio, hipertensión, enfermedad de Parkinson, y otras disfunciones motoras.

50

Los derivados de morfina representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos se pueden administrar a un ser humano mediante un método de administración apropiado tal como administración oral o administración parenteral. Además, se pueden usar junto con otros analgésicos.

En cuanto a las preparaciones farmacéuticas de los mismos, se pueden preparar en una forma de dosificación de comprimido, granulo, polvo, cápsula, suspensión, inyección, supositorio o similar mediante métodos habituales en el campo de los compuestos farmacéuticos.

- 5 Para la preparación de formulaciones farmacéuticas se usan, en el caso de un comprimido, por ejemplo, excipientes habituales, agentes disgregantes, aglutinantes, lubricantes, colorantes y similares. Algunos ejemplos de los excipientes incluyen lactosa, D-manitol, celulosa cristalina, glucosa, y similares. Algunos ejemplos de los agentes disgregantes incluyen almidón, carboximetilcelulosa de calcio (CMC-Ca), y similares. Algunos ejemplos de los lubricantes incluyen estearato de magnesio, talco, y similares. Algunos ejemplos de los aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC), gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), y similares. Para la preparación de inyecciones, se usan disolventes, estabilizantes, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, emulgentes, agentes calmantes, agentes de tamponamiento, conservantes, y similares.

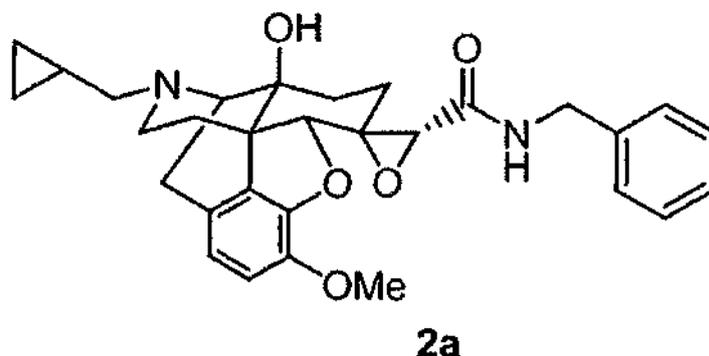
- 15 En cuanto a la dosis de los derivados de morfina representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos como principio activo, los derivados de morfina se administran habitualmente a adultos con una dosis de 0,1 µg a 1 g/día, preferentemente de 0,001 a 200 mg/día, en el caso de una inyección, o una dosis de 1 µg a 10 g/día, preferentemente de 0,01 a 2000 mg/día, en el caso de administración oral, pero la dosis se puede reducir o aumentar dependiendo de la edad, síntomas, y similares.

- 20 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se explicará adicionalmente con mayor detalle por referencia a los ejemplos de referencia y los ejemplos de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

25 (Ejemplo de Referencia 1)

Síntesis de (5R,6S,6'R,9R,13S,14S)-N-bencil-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6,6'-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-6-metilmorfina-6'-carboxamida (2a)

30 [Fórmula 25]

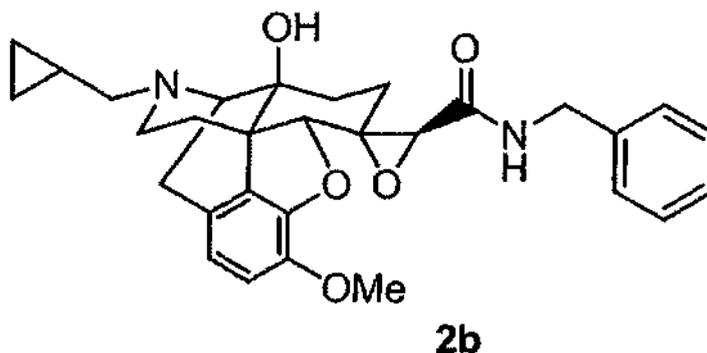


- En una atmósfera de argón, se disolvió bencilamina (4,4 ml, 40 mmol) en THF (100 ml), la solución se enfrió a -78 °C y a continuación se le añadió lentamente una solución de n-butil litio en hexano (1,65 mol/l, 24,2 ml, 40 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de (5R,6S,6'R,9R,13S,14S)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6,6'-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-6-metilmorfina-6'-carboxilato de etilo [Compuesto 1a: el compuesto se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 121] (4,42 g, 10 mmol) en THF (50 ml) durante 15 minutos, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Con refrigeración en hielo, la mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 2a en forma de un material amorfo de color blanco (4,97 g, 99 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,05-0,22 (m, 2H), 0,43-0,62 (m, 2H), 0,83-0,95 (m, 1H), 1,26-1,36 (m, 1H), 1,41-1,66 (m, 3H), 2,12 (dt, J = 3,6, 12,0 Hz, 1H), 2,20-2,43 (m, 4H), 2,53-2,71 (m, 2H), 3,04 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,31-4,46 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 5,15 (s a, 1H), 6,37-6,53 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12-7,34 (m, 5H).

(Ejemplo de Referencia 2)

- 50 Síntesis de (5R,6S,6'S,9R,13S,14S)-N-bencil-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6,6'-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-6-metilmorfina-6'-carboxamida (2b)

[Fórmula 26]



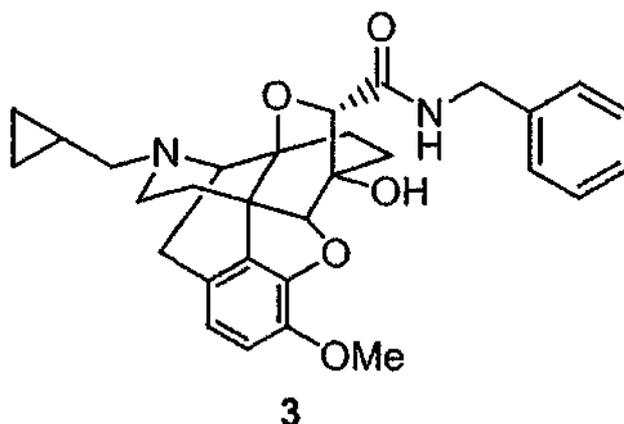
En una atmósfera de argón, se disolvió bencilamina (4,4 ml, 40 mmol) en THF (100 ml), la solución se enfrió a -78 °C, y a continuación se le añadió lentamente una solución de n-butil litio en hexano (1,65 mol/l, 24,2 ml, 40 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de (5R,6S,6'S,9R,13S,14S)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6,6'-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-6-metilmorfinano-6'-carboxilato de etilo [Compuesto 1b: el compuesto se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 121] (4,42 g, 10 mmol) en HF (50 ml) durante 15 minutos, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado con refrigeración en hielo, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se recrystalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título 2b en forma de cristales de color blanco (4,01 g, 80 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,06-0,22 (m, 2H), 0,44-0,60 (m, 2H), 0,74-0,94 (m, 1H), 1,14 (dt, J = 3,6, 14,4 Hz, 1H), 1,44-1,62 (m, 3H), 2,08-2,30 (m, 2H), 2,30-2,42 (m, 2H), 2,44-2,70 (m, 3H), 3,04 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 4,24 (dd, J = 4,2, 15,0 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,87 (dd, J = 5,1, 15,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,22-7,41 (m, 5H).

(Ejemplo de Referencia 3)

Síntesis de (5R,6S,7S,9R,13S,14S)-N-bencil-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6-hidroxi-3-metoxi-8-oxa-6,14-etanomorfino-7-carboxamida (3)

[Fórmula 27]



En una atmósfera de argón, se lavó hidruro sódico al 60 % (2,54 g, 64 mmol) con hexano anhidro, y se suspendió en THF (50 ml), a la suspensión se añadió una solución del compuesto 2a (2,54 g, 5,1 mmol) que se preparó en el Ejemplo de Referencia 1 en THF (50 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado con refrigeración en hielo, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 3 en forma de un material amorfo de color blanco (2,11 g, 83 %).

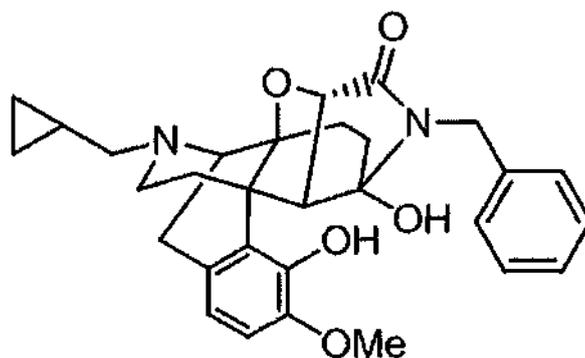
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,05-0,18 (m, 2H), 0,42-0,64 (m, 2H), 0,79-1,06 (m, 2H), 1,31-1,53 (m, 2H), 1,66-1,91 (m, 2H), 2,12 (dd, J = 8,1, 12,6 Hz, 1H), 2,18-2,35 (m, 2H), 2,41 (dt, J = 3,6, 12,6 Hz, 1H), 2,66-2,82 (m, 2H), 3,20 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 5,7, 14,7 Hz, 1H), 4,54

(d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 6,6, 14,7 Hz, 1H), 5,49 (s a, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23-7,38 (m, 5H), 7,51-7,73 (m, 1H).

(Ejemplo de Referencia 4)

5 Síntesis de (1S,3aS,5aS,6R,11bR,11cR)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-3a,11-dihidroxi-10-metoxi-1,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-2H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-2-ona (4)

[Fórmula 28]



4

10

En una atmósfera de argón, se lavó hidruro sódico al 60 % (4,31 g, 110 mmol) con hexano anhidro, y se suspendió en ciclopentil metil éter (30 ml), se añadió a la suspensión una solución del compuesto 2a (4,32 g, 8,6 mmol) que se preparó en el Ejemplo de Referencia 1 en ciclopentil metil éter (20 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado con refrigeración en hielo, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se recristalizó en metanol para dar el compuesto del título 4 en forma de cristales de color blanco (3,51 g, 81 %).

15

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,02-0,14 (m, 2H), 0,40-0,58 (m, 2H), 0,87-1,00 (m, 2H), 1,32-1,42 (m, 3H), 1,63 (dd, J = 7,8, 4,4 Hz, 1H), 1,91 (dt, J = 4,8, 12,6 Hz, 1H), 2,10 (dt, J = 3,0, 12,3 Hz, 1H), 2,25 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 2,63 (dt, J = 3,6, 11,4 Hz, 2H), 2,86 (dd, J = 6,3, 18,6 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,40 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,30 (m, 3H), 7,41 (d, J = 6,9 Hz, 2H).

20

(Ejemplo de Referencia 5)

Síntesis de (1S,3aS,5aS,6R,11bR,11cR)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-3a,11-dihidroxi-10-metoxi-1,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-2H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-2-ona (4)

En una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto 2b (101 mg, 0,20 mmol) que se preparó en el Ejemplo de Referencia 2 en alcohol t-butílico (2 ml), se añadió a la solución t-butoxido potásico (224 mg, 2,0 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se hizo ácida por adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M con refrigeración en hielo, y a continuación se añadieron cloroformo y carbonato potásico para ajustar la fase acuosa a pH 11. Se añadió a la mezcla de reacción agua destilada, y a continuación la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 4 en forma de un aceite incoloro (89,4 mg, 89 %).

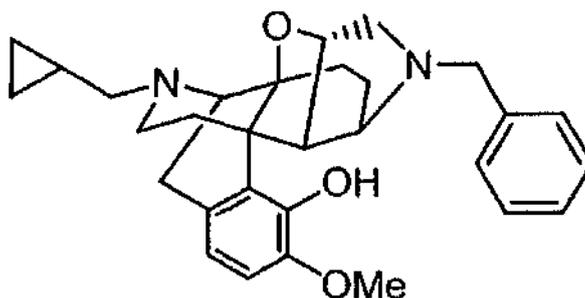
30

(Ejemplo 1)

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-11-ol (5)

40

[Fórmula 29]



5

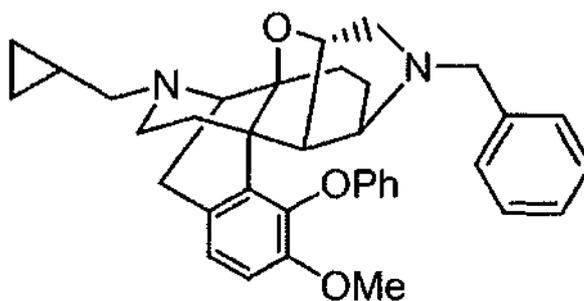
En una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto 4 (10,1 g, 20 mmol) en THF (100 ml), se añadió a la solución una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano en THF (1,0 mol/l, 100 ml, 100 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió ácido clorhídrico 6 M (200 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH 11 con carbonato potásico, y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 5 en forma de un material amorfo de color blanco (8,84 g, 94 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,02-0,16 (m, 2H), 0,42-0,70 (m, 3H), 0,90-1,02 (m, 1H), 1,37-1,47 (m, 1H), 1,51 (dd, J = 7,6, 14,8 Hz, 1H), 1,66-1,89 (m, 2H), 1,97-2,12 (m, 2H), 2,22 (dd, J = 7,2, 12,8 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 5,6, 12,8 Hz, 1H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,81-2,93 (m, 2H), 3,05 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 6,8, 10,8 Hz, 1H), 3,46-3,59 (m, 2H), 3,60 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,91-4,98 (m, 1H), 6,25 (s a, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11-7,31 (m, 5H).

(Ejemplo 2)

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-11-fenoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol (6)

[Fórmula 30]



6

En una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto 5 (8,84 g, 19 mmol) en piridina (100 ml), se añadieron a la solución bromobenceno (98,5 ml, 94 mmol), carbonato potásico (7,76 g, 56 mmol) y cobre en polvo (1,19 g, 19 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción cantidades adicionales de bromobenceno (4,92 g, 47 mmol), carbonato potásico (7,76 g, 56 mmol) y cobre en polvo (1,19 g, 19 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante un período adicional de 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y a continuación se vertió en agua destilada, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 6 en forma de un aceite de color negro (10,1 g, 98 %).

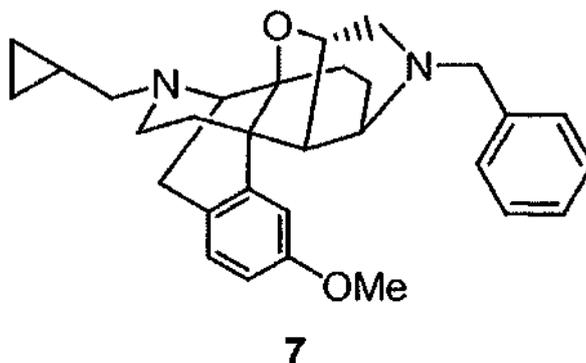
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,00-0,16 (m, 2H), 0,40-0,78 (m, 3H), 0,86-1,02 (m, 1H), 1,04-1,14 (m, 1H), 1,41-1,53 (m, 1H), 1,68-1,93 (m, 3H), 2,06 (dt, J = 3,0, 12,3 Hz, 1H), 2,23 (dd, J = 7,2, 12,3 Hz, 1H), 2,49-2,61 (m, 2H), 2,86 (dd, J = 2,4, 10,8 Hz, 1H), 2,83-2,99 (m, 1H), 3,11 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 6,3, 11,1 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 6,0, 7,5 Hz, 1H), 3,53-3,63 (m, 2H), 3,66 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,75 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,77-4,86 (m, 1H), 6,76 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16-7,32 (m, 7H).

(Ejemplo 3)

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol (7)

5

[Fórmula 31]



En una atmósfera de argón, el compuesto 6 (90,7 mg, 0,17 mmol) se disolvió en THF (2 ml), se añadió a la solución etilendiamina (333 μ l, 6,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas con adición de cada una de 5 porciones divididas de gel de sílice sódico (Stage I, 900 mg) cada 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada con refrigeración en hielo, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 7 en forma de un aceite incoloro (68,2 mg, 90 %).

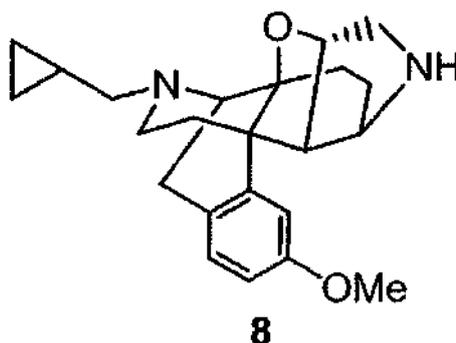
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,00-0,16 (m, 2H), 0,41-0,59 (m, 3H), 0,87-1,03 (m, 1H), 1,13-1,30 (m, 1H), 1,51 (dd, J = 6,9, 15,0 Hz, 1H), 1,62-1,84 (m, 2H), 2,00-2,16 (m, 2H), 2,23 (dd, J = 7,2, 12,3 Hz, 1H), 2,54-2,67 (m, 1H), 2,55 (dd, J = 5,4, 12,6 Hz, 1H), 2,73-2,87 (m, 2H), 2,97-3,07 (m, 1H), 3,07 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 6,9, 10,8 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,93-5,02 (m, 1H), 6,66-6,74 (m, 2H), 6,88-7,07 (m, 1H), 7,17-7,34 (m, 5H).

(Ejemplo 4)

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol (8)

25

[Fórmula 32]



El compuesto 7 (1,83 g, 4,0 mmol) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió a la solución paladio al 10 %-carbono (1,12 g), y la mezcla se agitó a 40 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 8 en forma de un aceite de color amarillo (1,27 g, 86 %).

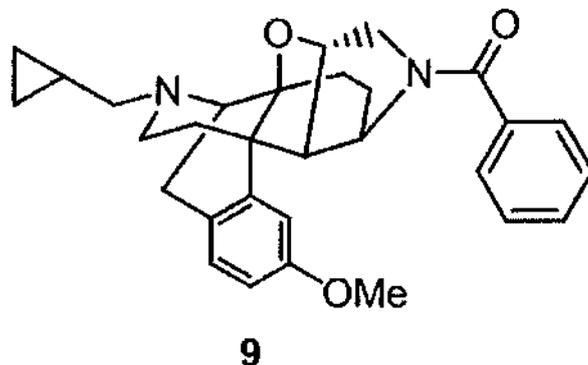
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,02-0,16 (m, 2H), 0,42-0,60 (m, 2H), 0,80-1,11 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 1H), 1,76 (dd, J = 4,8, 10,8 Hz, 2H), 1,96 (s, 1H), 2,00-2,20 (m, 2H), 2,25 (dd, J = 7,2, 12,3 Hz, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 5,4, 12,3 Hz, 1H), 2,74-2,93 (m, 2H), 3,08 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 2,4, 12,6 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 6,3, 12,6 Hz, 1H), 3,56-3,68 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,97 (dt, J = 2,1, 6,3 Hz, 1H), 6,66-6,77 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 1H).

35

(Ejemplo 5)

[(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(Ciclopropilmetil)-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona

[Fórmula 33]



5

En una atmósfera de argón, el compuesto 8 (1,27 g, 3,5 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se añadieron a la solución anhídrido benzoico (1,17 g, 5,2 mmol) y trietilamina (723 μ l, 5,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 9 en forma de un material amorfo de color blanco (1,34 g, 82 %).

10

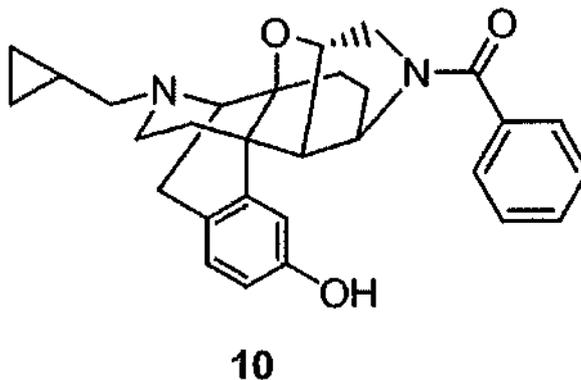
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,01-0,18 (m, 2H), 0,43-0,79 (m, 2,3H), 0,83-1,04 (m, 1,7H), 1,14 (dd, J = 6,9, 14,7 Hz, 0,3H), 1,20-1,39 (m, 1H), 1,46-1,59 (m, 0,7H), 1,69-1,92 (m, 2H), 1,97-2,18 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,45-2,72 (m, 2H), 2,74-2,86 (m, 0,3H), 2,80 (dd, J = 6,3, 18,0 Hz, 0,7H), 3,00-3,19 (m, 2H), 3,58-3,75 (m, 1,7H), 3,71 (s, 0,9H), 3,80 (s, 2,1H), 3,82-3,93 (m, 1H), 4,19-4,31 (m, 0,6H), 4,91-5,05 (m, 1,4H), 5,10 (t, J = 5,7 Hz, 0,3H), 6,52 (d, J = 2,7 Hz, 0,3H), 6,63-6,72 (m, 0,3H), 6,69 (d, J = 2,7 Hz, 0,7H), 6,73 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 0,7H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 0,3H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 0,7H), 7,31-7,50 (m, 5H).

15

20 (Ejemplo 6)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (10)

25 [Fórmula 34]



30

En una atmósfera de argón, el compuesto 9 (47,1 mg, 0,10 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml), se añadió a la solución una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1,0 mol/l, 0,5 ml, 0,50 mmol) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción amoníaco acuoso 6 M (3 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción agua destilada, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 10 en forma de un aceite incoloro (18,0 mg, 39 %).

35

El compuesto obtenido 10 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 10.

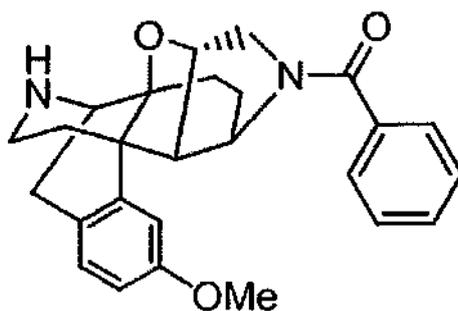
Compuesto 10 (base libre) RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,02-0,18 (m, 2H), 0,41-0,62 (m, 2H), 0,65-1,37 (m, 3,2H),

5 1,47-1,60 (m, 0,8H), 1,68-1,91 (m, 2H), 1,96-2,37 (m, 3H), 2,49-2,73 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 6,3, 18,3 Hz, 1H), 2,97-3,15 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 6,0, 12,9 Hz, 0,8H), 3,68 (d, J = 6,3 Hz, 1,0H), 3,86 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,15-4,28 (m, 0,4H), 4,89-5,01 (m, 1,6H), 5,04 (t, J = 5,7 Hz, 0,2H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,58 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,2H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,8H), 6,73 (d, J = 2,1 Hz, 0,8H), 6,86-6,94 (m, 0,2H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 0,8H), 7,30-7,54 (m, 5H).

(Ejemplo 7)

10 Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (11)

[Fórmula 35]

**11**

15 En una atmósfera de argón, el compuesto 9 (905 mg, 1,9 mmol) se disolvió en 1,1,2,2-tetracloroetano (20 ml), se añadieron a la solución carbonato potásico (531 mg, 3,8 mmol) y cloroforniato de 2,2,2-tricloroetilo (517 μ l, 3,8 mmol), y la mezcla se agitó a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada, la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. Del producto en bruto obtenido, los reactivos en exceso se retiraron por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El producto en bruto obtenido se disolvió en ácido acético (20 ml), se añadió a la solución cinc (1,00 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró, y se convirtió en azeótropo con tolueno. A continuación, se añadió al residuo agua destilada, y la mezcla se ajustó a pH 11 con carbonato potásico, y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 11 en forma de un material amorfo de color blanco (564 mg, 70 %).

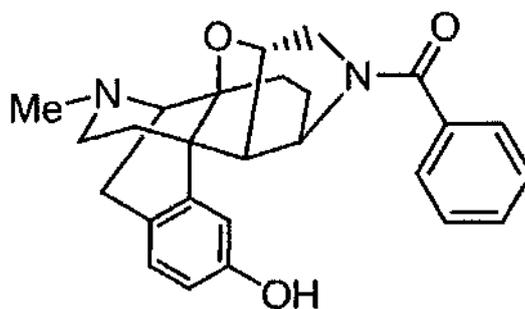
20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,65-1,29 (m, 2,3H), 1,47-1,59 (m, 0,7H), 1,63-1,86 (m, 3H), 2,10 (s, 1H), 2,54-2,73 (m, 2H), 2,96-3,13 (m, 2H), 3,28-3,48 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 6,3, 12,9 Hz, 0,7H), 3,72 (s, 0,9H), 3,81 (s, 2,1H), 3,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,22-4,34 (m, 0,6H), 4,88-5,01 (m, 1,4H), 5,05 (t, J = 5,7 Hz, 0,3H), 6,50 (d, J = 2,7 Hz, 0,3H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 6,66-6,72 (m, 0,3H), 6,76 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 0,7H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 0,3H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 0,7H), 7,30-7,54 (m, 5H).

30

(Ejemplo 8)

35 Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hidroxi-14-metil-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (12)

[Fórmula 36]

**12**

En una atmósfera de argón, el compuesto 11 (41,7 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), se añadieron a la solución yoduro de metilo (9,30 μ l, 0,15 mmol) y carbonato potásico (20,7 mg, 0,15 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. En una atmósfera de argón, el producto en bruto obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadió a la solución una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1,0 mol/l, 0,5 ml, 0,50 mmol) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción amoníaco acuoso 6 M (10 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 12 en forma de un material amorfo de color blanco (23,2 mg, 56 %).

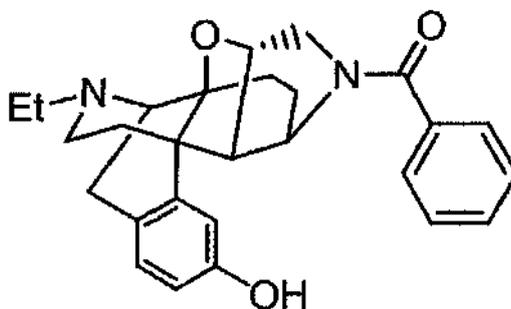
El compuesto obtenido 12 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 12.

Compuesto 12 (base libre) RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,64-1,36 (m, 2,2H), 1,45-1,58 (m, 0,8H), 1,68-1,89 (m, 2H), 1,94-2,25 (m, 2H), 2,32-2,50 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,84 (dd, $J = 6,3, 18,6$ Hz, 1H), 3,00-3,15 (m, 1H), 3,15 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 3,22 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 6,0, 12,9$ Hz, 0,8H), 3,85 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 4,15-4,28 (m, 0,4H), 4,89-5,01 (m, 1,6H), 5,03 (t, $J = 5,7$ Hz, 0,2H), 6,50 (d, $J = 2,7$ Hz, 0,2H), 6,57 (dd, $J = 2,7, 8,4$ Hz, 0,2H), 6,65 (dd, $J = 2,7, 8,4$ Hz, 0,8H), 6,71 (d, $J = 2,4$ Hz, 0,8H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,2H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,8H), 7,30-7,54 (m, 5H).

(Ejemplo 9)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-etil-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (13)

[Fórmula 37]

**13**

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 8, el compuesto del título 13 se obtuvo en forma de un aceite incoloro usando el compuesto 11 y yoduro de etilo.

El compuesto obtenido 13 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 13.

Compuesto 13 (base libre) RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,62-1,36 (m, 2,2H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,45-1,59 (m,

0,8H), 1,70-1,89 (m, 2H), 1,93-2,22 (m, 2H), 2,45-2,69 (m, 3H), 2,72-2,90 (m, 1H), 2,99-3,18 (m, 2H), 3,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 6,0, 12,9 Hz, 0,8H), 3,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,15-4,28 (m, 0,4H), 4,89-5,01 (m, 1,6H), 5,03 (t, J = 5,7 Hz, 0,2H), 6,52 (d, J = 2,1 Hz, 0,2H), 6,57 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,2H), 6,67 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,8H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,86-6,94 (m, 0,2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,30-7,54 (m, 5H).

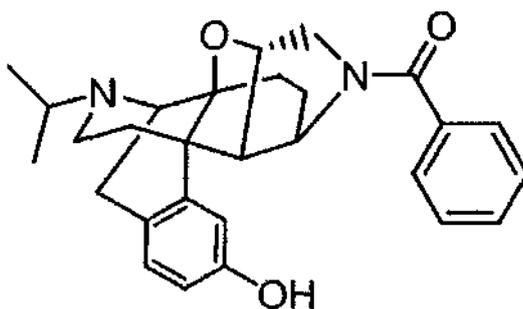
5

(Ejemplo 10)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hidroxi-14-isopropil-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (14)

10

[Fórmula 38]

**14**

En una atmósfera de argón, el compuesto 11 (41,7 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), se añadieron a la solución 2-cloropropano (91,4 μ l, 1,0 mmol), carbonato potásico (207 mg, 1,5 mmol) y yoduro sódico (249 mg, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 22 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción cantidades adicionales de DMF (1 ml), 2-cloropropano (366 μ l, 4,0 mmol), carbonato potásico (828 mg, 6,0 mmol) y yoduro sódico (996 mg, 6,0 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente a 80 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. En una atmósfera de argón, el producto en bruto obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadió a la solución una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1,0 mol/l, 0,5 ml, 0,50 mmol) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción amoníaco acuoso 6 M (10 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 14 en forma de un material amorfo de color blanco (22,3 mg, 50 %).

15

20

25

El compuesto obtenido 14 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 14.

30

Compuesto 14 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,64-1,36 (m, 2,2H), 1,14 (d, J = 5,4 Hz, 6H), 1,40-1,58 (m, 0,8H), 1,66-1,87 (m, 2H), 1,90-2,22 (m, 2H), 2,62-3,18 (m, 5H), 3,52-3,70 (m, 1,8H), 3,84 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,15-4,28 (m, 0,4H), 4,85-4,98 (m, 1,6H), 5,00 (t, J = 5,4 Hz, 0,2H), 6,49-6,75 (m, 2H), 6,86-6,94 (m, 0,2H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 0,8H), 7,30-7,54 (m, 5H).

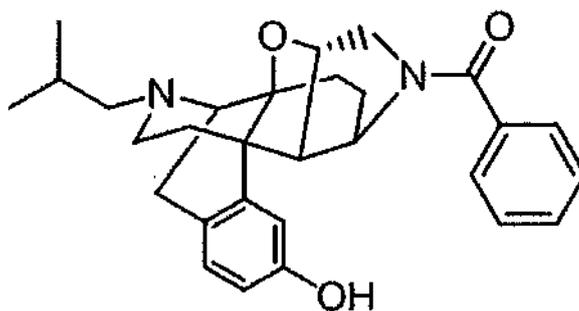
35

(Ejemplo 11)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hidroxi-14-isobutil-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (15)

40

[Fórmula 39]

**15**

En una atmósfera de argón, el compuesto 11 (41,7 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), se añadieron a la solución 1-bromo-2-metilpropano (32,6 μ l, 0,30 mmol) y carbonato potásico (41,4 mg, 0,3 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. En una atmósfera de argón, el producto en bruto obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadió a la solución una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1,0 mol/l, 0,5 ml, 0,50 mmol) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción amoníaco acuoso 6 M (10 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 15 en forma de un material amorfo de color blanco (18,6 mg, 41 %).

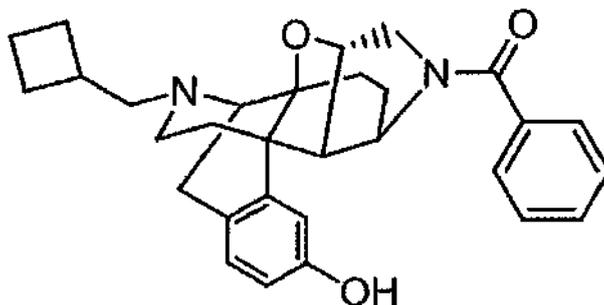
El compuesto obtenido 15 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 15.

Compuesto 15 (base libre) RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,64-1,32 (m, 2,2H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,45-1,58 (m, 0,8H), 1,68-1,88 (m, 3H), 1,92-2,52 (m, 5H), 2,87 (dd, J = 6,3, 10,6 Hz, 1H), 2,98-3,16 (m, 2H), 3,22-3,34 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 6,0, 12,9 Hz, 0,8H), 3,80-3,96 (m, 1H), 4,17-4,30 (m, 0,4H), 4,89-5,07 (m, 1,8H), 6,53 (d, J = 2,7 Hz, 0,2H), 6,57 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 0,2H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,8H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,87-6,94 (m, 0,2H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 0,8H), 7,30-7,54 (m, 5H).

(Ejemplo 12)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclobutilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (16)

[Fórmula 40]

**16**

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 11, el compuesto del título 16 se obtuvo en forma de un aceite incoloro usando el compuesto 11 y (bromometil)ciclobutano.

El compuesto obtenido 16 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 16.

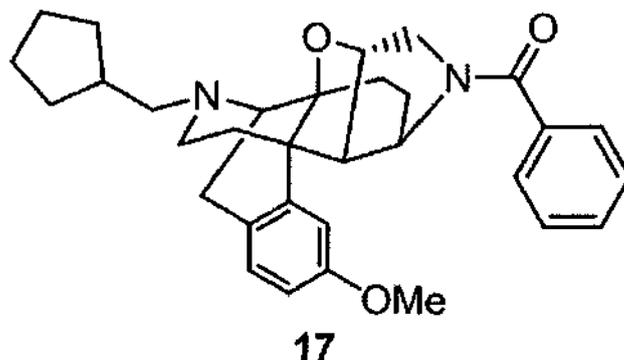
Compuesto 16 (base libre) RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,62-1,32 (m, 2,2H), 1,42-1,57 (m, 0,8H), 1,59-2,22 (m, 10H), 2,33-2,67 (m, 4H), 2,78 (dd, J = 6,6, 18,3 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 5,1, 8,4 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 6,0, 12,9 Hz, 0,8H), 3,85 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,15-4,27 (m, 0,4H), 4,87-5,00 (m, 1,6H), 5,01 (t, J = 6,0 Hz, 0,2H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,57 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 0,2H), 6,65 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz,

0,8H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,88-6,94 (m, 0,8H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 0,2H), 7,30-7,54 (m, 5H).

(Ejemplo 13)

- 5 Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopentilmetil)-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (17)

[Fórmula 41]

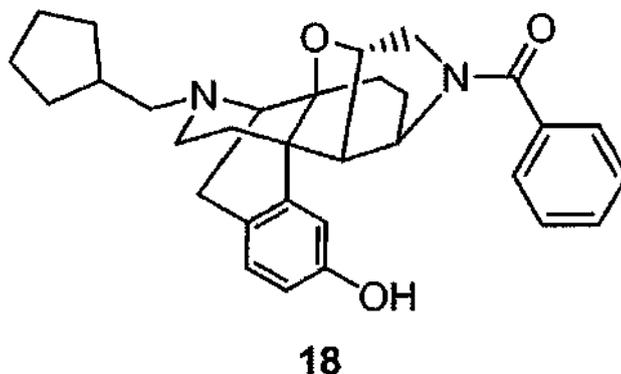


- 10 En una atmósfera de argón, el compuesto 11 (41,7 mg, 0,10 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), se añadieron a la solución ciclopentanocarbaldéhidó (43,0 μ l, 0,40 mmol), ácido acético (48,0 μ l, 0,8 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (212 mg, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción amoníaco acuoso 12 M (5 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se vertió en agua, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 17 en forma de un material amorfo de color blanco (43,7 mg, 88 %).
- 15 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,59-1,02 (m, 1H), 1,07-1,23 (m, 3,3H), 1,42-1,90 (m, 8,7H), 1,96-2,27 (m, 3H), 2,40-2,60 (m, 3H), 2,79-2,98 (m, 1H), 3,02-3,22 (m, 2H), 3,32-3,45 (m, 1H), 3,61 (dd, J = 6,0, 12,6 Hz, 0,7H), 3,71 (s, 0,9H), 3,80 (s, 2,1H), 3,81-3,93 (m, 1H), 4,19-4,31 (m, 0,6H), 4,91-5,02 (m, 1,4H), 5,08 (t, J = 5,7 Hz, 0,3H), 6,51 (d, J = 2,7 Hz, 0,3H), 6,62-6,70 (m, 0,3H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 6,74 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 0,7H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 0,3H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 0,7H), 7,32-7,50 (m, 5H).
- 20

(Ejemplo 14)

- 25 Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopentilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (18)

[Fórmula 42]



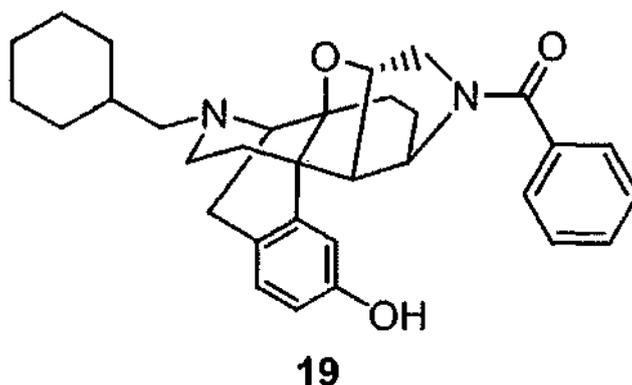
- 30 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 18 y el clorhidrato del mismo en forma de un material amorfo de color blanco a partir del compuesto 17. Compuesto 18 (base libre)
- 35 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,62-1,33 (m, 4,2H), 1,38-1,90 (m, 8,8H), 1,92-2,29 (m, 3H), 2,36-2,60 (m, 3H), 2,85 (dd, J = 6,9, 12,3 Hz, 1H), 2,97-3,18 (m, 2H), 3,32-3,44 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 6,0, 12,6 Hz, 0,8H), 3,80-3,93 (m, 1H), 4,16-4,27 (m, 0,4H), 4,88-5,01 (m, 1,6H), 5,02 (t, J = 5,7 Hz, 0,2H), 6,52 (d, J = 2,7 Hz, 0,2H), 6,58 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,2H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,8H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,86-6,93 (m, 0,2H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 0,8H), 7,28-7,53 (m, 5H).

(Ejemplo 15)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclohexilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (19)

5

[Fórmula 43]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 11, el compuesto del título 19 se obtuvo en forma de un material amorfo de color blanco usando el compuesto 11 y (bromometil)ciclohexano.

10

El compuesto obtenido 19 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 19.

Compuesto 19 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,60-1,88 (m, 16H), 1,91-2,48 (m, 5H), 2,73-2,92 (m, 1H), 2,96-3,07 (m, 1H), 3,09 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 5,7, 12,9 Hz, 0,8H), 3,81-3,95 (m, 1H), 4,17-4,28 (m, 0,4H), 4,87-5,00 (m, 1,6H), 5,02 (t, J = 6,0 Hz, 0,2H), 6,50 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,56 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 0,2H), 6,65 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 0,8H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,84-6,92 (d, J = 8,4 Hz, 0,2H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 0,8H), 7,30-7,54 (m, 5H).

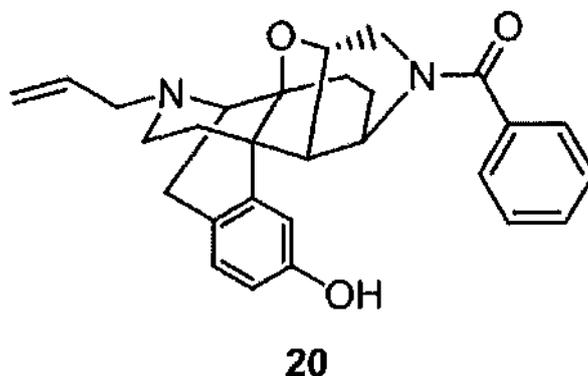
15

(Ejemplo 16)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-aliil-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (20)

20

[Fórmula 44]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 8, el compuesto del título 20 se obtuvo en forma de un material amorfo de color blanco usando el compuesto 11 y bromuro de alilo.

30

El compuesto obtenido 20 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 20.

Compuesto 20 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,63-1,36 (m, 2,2H), 1,44-1,58 (m, 0,8H), 1,66-1,89 (m, 2H), 1,92-2,23 (m, 2H), 2,44-2,58 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 6,3, 18,3 Hz, 1H), 2,98-3,27 (m, 4H), 3,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 6,0, 12,9 Hz, 0,8H), 3,85 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,16-4,28 (m, 0,4H), 4,89-5,01 (m, 1,6H), 5,04 (t, J = 6,0 Hz, 0,2H), 5,13 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,84-6,02 (m, 1H), 6,50 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,57

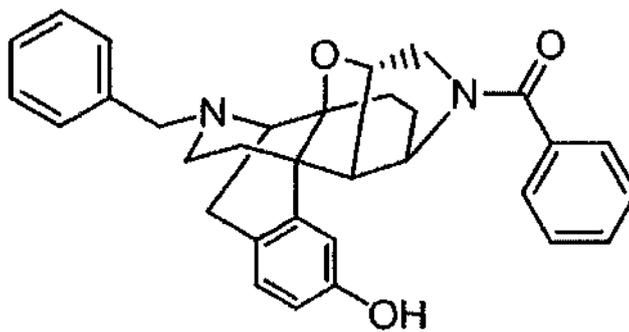
35

(dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 0,2H), 6,65 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,8H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,86-6,94 (m, 0,2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,28-7,52 (m, 5H).

(Ejemplo 17)

5 Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-bencil-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (21)

[Fórmula 45]

**21**

10

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 8, el compuesto del título 21 se obtuvo en forma de un material amorfo de color blanco usando el compuesto 11 y bromuro de bencilo.

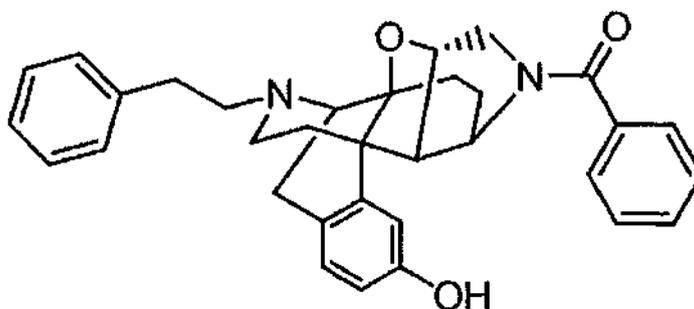
15 El compuesto obtenido 21 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 21. Compuesto 21 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,60-1,37 (m, 2,2H), 1,40-1,58 (m, 0,8H), 1,60-1,85 (m, 2H), 1,90-2,37 (m, 2H), 2,38-2,57 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 6,3, 18,6 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 5,4, 8,7 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 18,0 Hz, 0,2H), 3,19 (d, J = 18,3 Hz, 0,8H), 3,31 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,55-3,86 (m, 2,8H), 3,90 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,14-4,31 (m, 0,4H), 4,89-5,00 (m, 1,6H), 5,06 (t, J = 5,7 Hz, 0,2H), 6,48 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,58 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,2H), 6,67 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 0,8H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 0,2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,18-7,52 (m, 10H).

20

(Ejemplo 18)

25 Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hidroxi-14-fenetil-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (22)

[Fórmula 46]

**22**

30

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 11, el compuesto del título 22 se obtuvo en forma de un aceite incoloro usando el compuesto 11 y (2-bromoetil)benzeno.

El compuesto obtenido 22 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el

clorhidrato del compuesto 22.

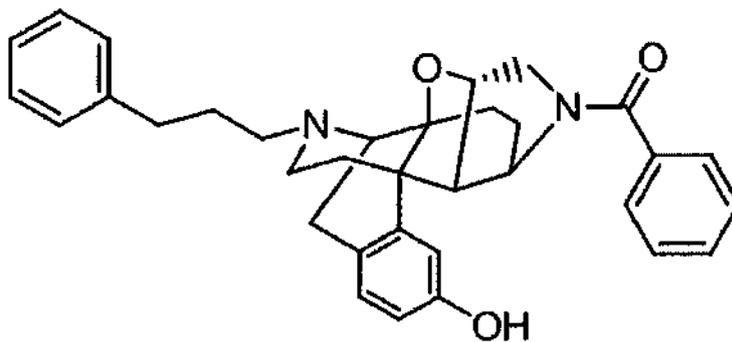
Compuesto 22 (base libre) RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,63-1,39 (m, 2,2H), 1,42-1,62 (m, 0,8H), 1,67-1,93 (m, 2H), 1,95-2,36 (m, 2H), 2,51-2,97 (m, 6H), 3,04 (d, J = 5,4, 8,7 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 6,0, 12,9 Hz, 0,8H), 3,87 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,14-4,33 (m, 0,4H), 4,87-5,05 (m, 1,6H), 5,06 (t, J = 5,7 Hz, 0,2H), 6,54 (d, J = 2,1 Hz, 0,2H), 6,60 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 0,2H), 6,67 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 0,8H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,85-6,94 (m, 0,2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,08-7,54 (m, 10H).

5

(Ejemplo 19)

- 10 Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hidroxi-14-(3-fenilpropil)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (23)

[Fórmula 47]



23

15

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 11, el compuesto del título 23 se obtuvo en forma de un material amorfo de color blanco usando el compuesto 11 y (3-bromopropil)benceno.

20

El compuesto obtenido 23 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 23.

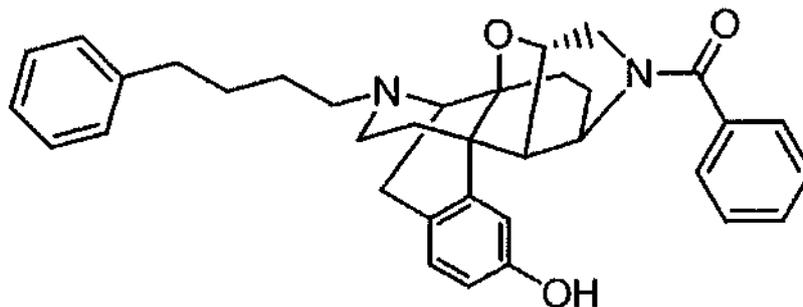
Compuesto 23 (base libre) RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,59-1,33 (m, 2,2H), 1,41-1,56 (m, 0,8H), 1,63-2,25 (m, 6H), 2,42-2,68 (m, 5H), 2,81 (dd, J = 6,3, 18,3 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 5,1, 9,0 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 6,0, 12,9 Hz, 0,8H), 3,84 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,14-4,26 (m, 0,4H), 4,87-4,99 (m, 1,6H), 5,01 (t, J = 5,7 Hz, 0,2H), 6,51 (d, J = 2,1 Hz, 0,2H), 6,57 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,2H), 6,65 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 0,8H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 0,2H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,11-7,51 (m, 10H).

25

(Ejemplo 20)

- 30 Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hidroxi-14-(4-fenilbutil)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (24)

[Fórmula 48]



24

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 11, el compuesto del título 24 se obtuvo en forma de un material amorfo de color blanco usando el compuesto 11 y (4-bromobutil)benzeno.

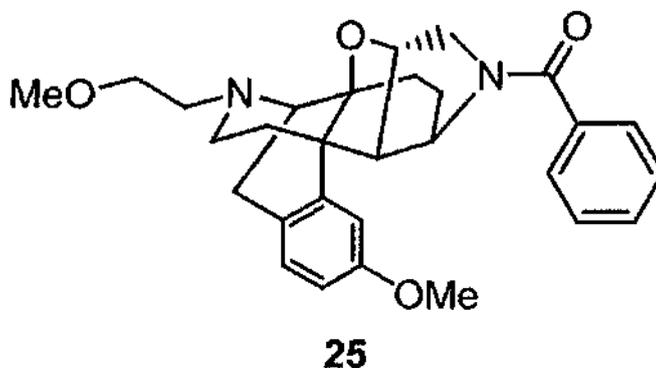
El compuesto obtenido 24 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 24.

Compuesto 24 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,59-1,34 (m, 2,2H), 1,41-1,86 (m, 6,8H), 1,92-2,24 (m, 2H), 2,39-2,67 (m, 5H), 2,81 (dd, J = 6,6, 18,6 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 6,6, 8,7 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 6,0, 12,9 Hz, 0,8H), 3,85 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,14-4,27 (m, 0,4H), 4,88-5,00 (m, 1,6H), 5,02 (t, J = 6,0 Hz, 0,2H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,57 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 0,2H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 0,8H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 0,2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,11-7,52 (m, 10H).

(Ejemplo 21)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-metoxi-14-(2-metoxietil)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (25)

[Fórmula 49]



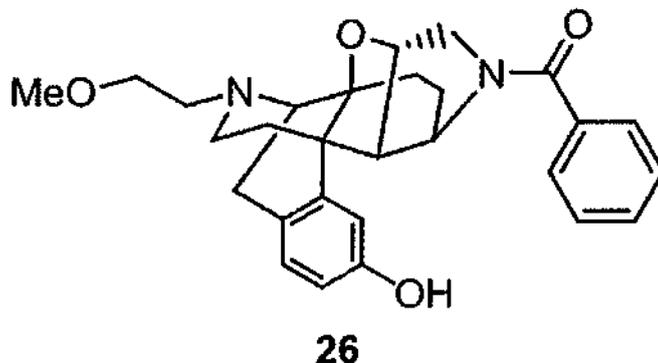
En una atmósfera de argón, el compuesto 11 (83,3 mg, 0,20 mmol) se disolvió en DMF (5 ml), se añadieron a la solución 1-bromo-2-metoxietano (188 μl, 2,0 mmol), carbonato potásico (415 mg, 3,0 mmol) y yoduro sódico (498 mg, 3,0 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 25 en forma de un material amorfo de color blanco (79,9 mg, 88 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,61-0,80 (m, 0,3H), 0,82-1,02 (m, 0,7H), 1,07-1,33 (m, 1,3H), 1,44-1,58 (m, 0,7H), 1,67-1,90 (m, 2H), 1,95-2,33 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 1H), 2,63-3,00 (m, 3H), 3,02-3,13 (m, 1H), 3,19 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,48-3,68 (m, 2,7H), 3,71 (s, 0,9H), 3,80 (s, 2,1H), 3,85 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,18-4,30 (m, 0,6H), 4,89-5,01 (m, 1,4H), 5,07 (t, J = 5,7 Hz, 0,3H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,61-6,71 (m, 0,3H), 6,68 (d, J = 2,7 Hz, 0,7H), 6,74 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 0,7H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 0,3H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 0,7H), 7,30-7,50 (m, 5H).

(Ejemplo 22)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hidroxi-14-(2-metoxietil)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (26)

[Fórmula 50]



En una atmósfera de argón, el compuesto 25 (44,1 mg, 0,093 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), se añadieron a la solución 1-dodecanotiol (334 μ l, 1,4 mmol) y t-butoxido potásico (103 mg, 0,93 mmol), y la mezcla se agitó a 150 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se hizo ácida por adición de ácido clorhídrico 2 M con refrigeración en hielo, y se añadió dietil éter, y la mezcla se extrajo tres veces con ácido clorhídrico 2 M. Las fases acuosas se combinaron, se ajustaron a pH 10 con carbonato potásico, y se extrajeron tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 26 (24,5 mg, 57 %) en forma de un aceite incoloro.

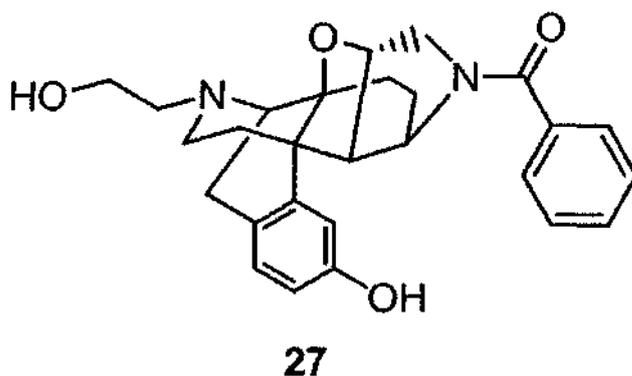
El compuesto obtenido 26 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 26.

Compuesto 26 (base libre) RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,63-1,33 (m, 2,2H), 1,43-1,57 (m, 0,8H), 1,65-1,88 (m, 2H), 1,93-2,36 (m, 2H), 2,47-2,60 (m, 1H), 2,66-2,96 (m, 3H), 3,03 (dd, J = 5,1, 8,7 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,38 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,48-3,67 (m, 2,8H), 3,85 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,15-4,27 (m, 0,4H), 4,88-5,01 (m, 1,6H), 5,02 (t, J = 5,7 Hz, 0,2H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,57 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 0,2H), 6,65 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 0,8H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,86-6,95 (m, 0,2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,31-7,53 (m, 5H).

20 (Ejemplo 23)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hidroxi-14-(2-hidroxietil)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (27)

25 [Fórmula 51]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, el compuesto del título 27 se obtuvo en forma de un material amorfo de color blanco a partir del compuesto 25.

El compuesto obtenido 27 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 27.

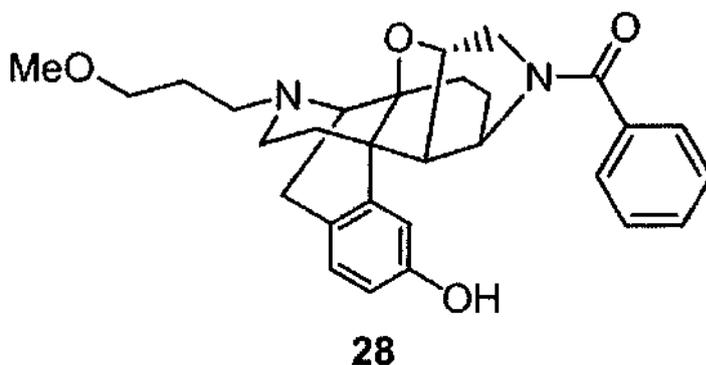
Compuesto 27 (base libre) RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,65-1,34 (m, 2,2H), 1,44-1,58 (m, 0,8H), 1,66-1,85 (m, 2H), 1,89-2,09 (m, 1H), 2,17-2,83 (m, 4H), 2,92-3,13 (m, 3H), 3,24-3,34 (m, 1H), 3,53-3,69 (m, 2,8H), 3,79-3,92 (m, 1H), 4,17-4,29 (m, 0,4H), 4,84-5,00 (m, 1,6H), 5,03 (t, J = 5,7 Hz, 0,2H), 6,51 (d, J = 2,1 Hz, 0,2H), 6,59 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 0,2H), 6,67 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,8H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,87-6,96 (m, 0,2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,31-7,54 (m, 5H).

(Ejemplo 24)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hidroxi-14-(3-metoxipropil)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (28)

5

[Fórmula 52]



En una atmósfera de argón, el compuesto 11 (41,7 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), se añadieron a la solución 1-bromo-3-metoxipropano (34,0 μ l, 0,30 mmol) y carbonato potásico (41,4 mg, 0,3 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. En una atmósfera de argón, el producto en bruto obtenido se disolvió en DMF (2 ml), se añadieron a la solución 1-dodecanotiol (334 μ l, 1,4 mmol) y t-butoxido potásico (103 mg, 0,93 mmol), y la mezcla se agitó a 150 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se hizo ácida por adición de ácido clorhídrico 2 M con refrigeración en hielo, y se añadió dietil éter, y la mezcla se extrajo tres veces con ácido clorhídrico 2 M. Las fases acuosas se combinaron, se ajustaron a pH 10 con carbonato potásico, y se extrajeron tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 28 en forma de un aceite incoloro (43,9 mg, 93 %).

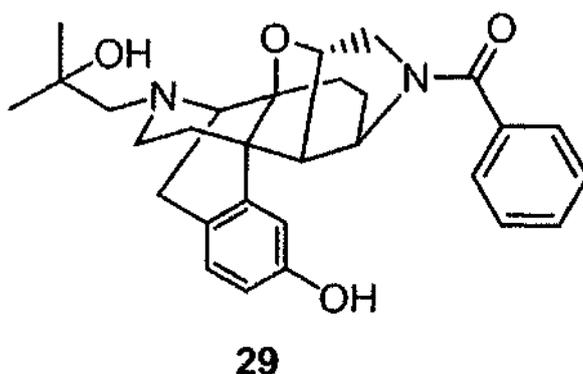
El compuesto obtenido 28 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 28.

Compuesto 28 (base libre) RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,63-1,35 (m, 2,2H), 1,42-1,58 (m, 0,8H), 1,65-2,27 (m, 6H), 2,44-2,68 (m, 3H), 2,73-2,92 (m, 1H), 3,02 (dd, J = 5,1, 8,4 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,24-3,48 (m, 6H), 3,60 (dd, J = 6,0, 12,9 Hz, 0,8H), 3,84 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,14-4,28 (m, 0,4H), 4,85-5,00 (m, 1,6H), 5,01 (t, J = 5,4 Hz, 0,2H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,56 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,2H), 6,65 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 0,8H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,84-6,93 (m, 0,2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,23-7,54 (m, 5H).

(Ejemplo 25)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hidroxi-14-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (29)

35 [Fórmula 53]



En una atmósfera de argón, el compuesto 11 (41,7 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), se añadieron a la

solución 1-cloro-2-metil-2-propanol (103 μ l, 1,0 mmol), carbonato potásico (207 mg, 1,5 mmol) y yoduro sódico (249 mg, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. En una atmósfera de argón, el producto en bruto obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadió a la solución una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1,0 mol/l, 0,5 ml, 0,50 mmol) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción amoniaco acuoso 6 M (10 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 29 en forma de un material amorfo de color blanco (29,7 mg, 63 %).

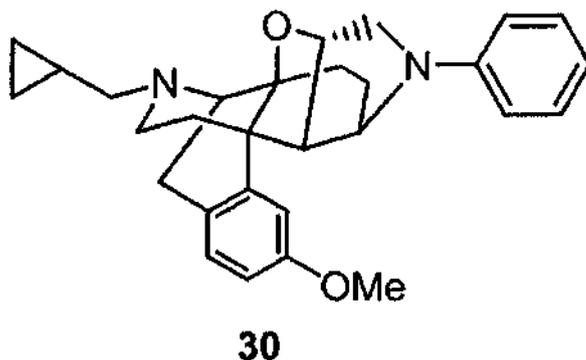
El compuesto obtenido 29 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 29.

Compuesto 29 (base libre) RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,63-1,29 (m, 2,2H), 1,15 (s, 6H), 1,43-1,57 (m, 0,8H), 1,60-1,84 (m, 2H), 1,91-2,12 (m, 1H), 2,33-2,73 (m, 4H), 2,92-3,17 (m, 3H), 3,24-3,37 (m, 1H), 3,61 (dd, $J = 5,7, 12,6$ Hz, 0,8H), 3,78-3,92 (m, 1H), 4,18-4,29 (m, 0,4H), 4,86-5,00 (m, 1,6H), 5,03 (t, $J = 6,0$ Hz, 0,2H), 6,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 0,2H), 6,60 (dd, $J = 2,7, 8,4$ Hz, 0,2H), 6,67 (dd, $J = 2,4, 8,1$ Hz, 0,8H), 6,72 (d, $J = 2,4$ Hz, 0,8H), 6,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,2H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,8H), 7,30-7,53 (m, 5H).

(Ejemplo 26)

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-3-fenil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol (30)

[Fórmula 54]



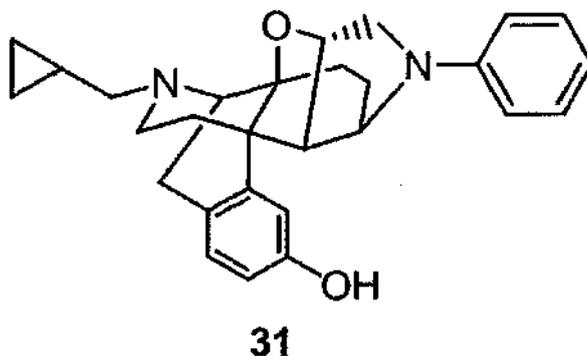
En una atmósfera de argón, el compuesto 8 (55,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en tolueno (2 ml), se añadieron a la solución tris(dibencilidenaetona)dipaladio (5,80 mg, 0,010 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (12,5 mg, 0,020 mmol), bromobenceno (21,1 μ l, 0,20 mmol) y t-butóxido sódico (24,0 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Se añadió a la mezcla de reacción acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se filtró a través de Celite, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 30 en forma de un aceite incoloro (30,3 mg, 46 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,03-0,18 (m, 2H), 0,43-0,76 (m, 3H), 0,90-1,05 (m, 1H), 1,23-1,51 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 2H), 2,02-2,35 (m, 3H), 2,58 (dd, $J = 5,7, 12,6$ Hz, 1H), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,84 (dd, $J = 6,3, 18,6$ Hz, 1H), 3,04-3,20 (m, 2H), 3,56-3,72 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,31 (dd, $J = 4,8, 8,1$ Hz, 1H), 5,13 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,71-6,78 (m, 2H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H).

(Ejemplo 27)

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-3-fenil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-ol (31)

[Fórmula 55]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, el compuesto del título 31 se obtuvo en forma de un material amorfo de color blanco a partir del compuesto 30.

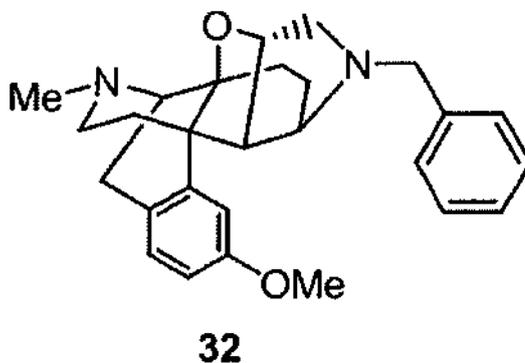
5 El compuesto obtenido 31 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 31.

Compuesto 31 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,06-0,23 (m, 2H), 0,43-1,08 (m, 4H), 1,20-1,53 (m, 2H), 1,60-1,82 (m, 2H), 2,02-2,30 (m, 2H), 2,36 (dd, J = 7,2, 12,3 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 5,4, 12,3 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 6,0, 18,3 Hz, 1H), 3,01-3,18 (m, 2H), 3,48-3,72 (m, 2H), 3,68 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,22-4,37 (m, 1H), 5,00-5,13 (m, 1H), 6,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,58-6,81 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12-7,30 (m, 2H).

(Ejemplo 28)

15 Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-3-bencil-10-metoxi-14-metil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol (32)

[Fórmula 56]



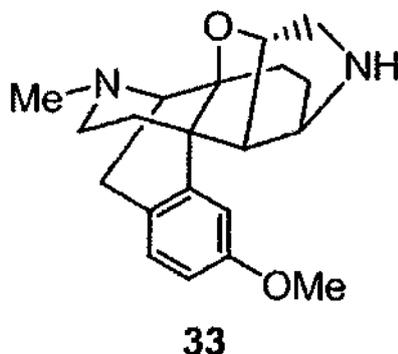
20 En una atmósfera de argón, el compuesto 9 (1,28 g, 2,7 mmol) se disolvió en 1,1,2,2-tetracloroetano (20 ml), se añadieron a la solución carbonato potásico (732 mg, 5,4 mmol) y cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (732 μl, 5,4 mmol), y la mezcla se agitó a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada, la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. Del producto en bruto obtenido, se retiraron los reactivos en exceso por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Una solución del producto en bruto obtenido en THF (10 ml) se añadió a una suspensión de THF (30 ml) e hidruro de litio y aluminio (448 mg, 12 mmol) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción acetato de etilo (50 ml), y sulfato sódico saturado acuoso (10 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 32 en forma de un aceite incoloro (575 mg, 51 %).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,43-0,60 (m, 1H), 1,18-1,31 (m, 1H), 1,44-1,56 (m, 1H), 1,62-1,83 (m, 2H), 2,00-2,20 (m, 2H), 2,34-2,49 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,77 (dd, J = 2,7, 10,8 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 6,6, 18,6 Hz, 1H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 18,0 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 6,9, 10,8 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,78 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,91-4,99 (m, 1H), 6,66-6,73 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17-7,36 (m, 5H).

(Ejemplo 29)

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-metoxi-14-metil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol (33)

[Fórmula 57]



5

El compuesto 32 (572 mg, 1,4 mmol) se disolvió en ácido acético (10 ml), se añadió a la solución paladio al 10 %-carbono (585 mg), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 33 en forma de un material amorfo de color blanco (195 mg, 44 %).

10

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 0,77-0,98 (m, 1H), 1,09 (dd, J = 7,5, 10,5 Hz, 1H), 1,22-1,35 (m, 1H), 1,58-1,86 (m, 2H), 1,96-2,20 (m, 2H), 2,27-2,42 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,83-3,01 (m, 2H), 3,07 (dd, J = 2,4, 12,6 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 3,27-3,40 (m, 1H), 3,55 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,84-4,91 (m, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

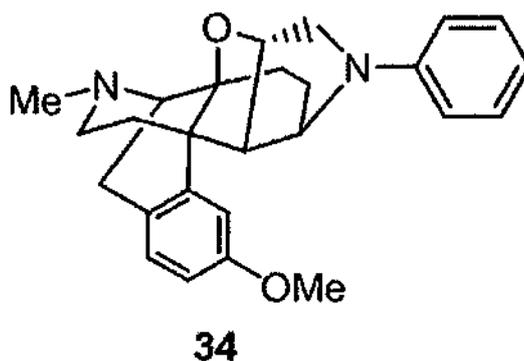
15

(Ejemplo 30)

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-metoxi-14-metil-3-fenil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol (34)

20

[Fórmula 58]



25 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 26, el compuesto del título 34 se obtuvo en forma de un material amorfo de color blanco a partir del compuesto 33.

El compuesto obtenido 34 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 34.

30

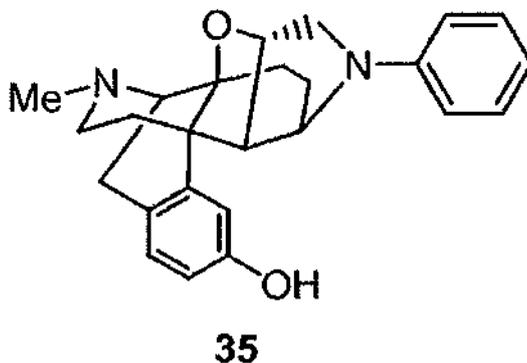
Compuesto 34 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,59-0,77 (m, 1H), 1,27-1,50 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 2,11-2,27 (m, 1H), 2,37-2,57 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,88 (dd, J = 6,3, 18,3 Hz, 1H), 3,10-3,28 (m, 3H), 3,55-3,69 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,31 (dd, J = 4,5, 8,1 Hz, 1H), 5,07-5,14 (m, 1H), 6,50 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,64 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,72-6,78 (m, 2H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H).

35

(Ejemplo 31)

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-metil-3-fenil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-ol (35)

[Fórmula 59]



5 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, el compuesto del título 35 se obtuvo en forma de un material amorfo de color blanco a partir del compuesto 34.

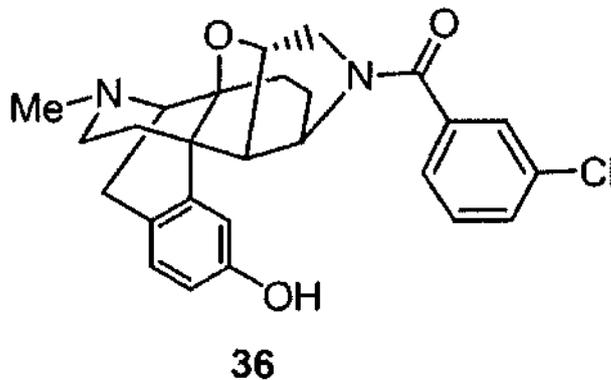
El compuesto obtenido 35 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 35.

10 Compuesto 35 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,65-0,84 (m, 1H), 1,21-1,50 (m, 2H), 1,60-1,78 (m, 2H), 2,10-2,30 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,43-2,58 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 6,3, 18,6 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 5,1, 8,4 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,51-3,65 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 4,5, 8,4 Hz, 1H), 5,01-5,10 (m, 1H), 6,48 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,64 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,67-6,75 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H).

(Ejemplo 32)

15 Síntesis de (3-clorofenil)[(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hidroxi-14-metil-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il]]metanona (36)

[Fórmula 60]



20 En una atmósfera de argón, el compuesto 33 (32,6 mg, 0,10 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadieron a la solución cloruro de 3-clorobenzóilo (15,3 μl, 0,12 mmol) y trietilamina (16,7 μl, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en hidróxido sódico acuoso 2 M, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. En una atmósfera de argón, el producto en bruto obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadió a la solución una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1,0 mol/l, 0,5 ml, 0,50 mmol) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción amoníaco acuoso 6 M (10 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 36 en forma de un material amorfo de color blanco (26,9 mg, 60 %).

35 El compuesto obtenido 36 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 36.

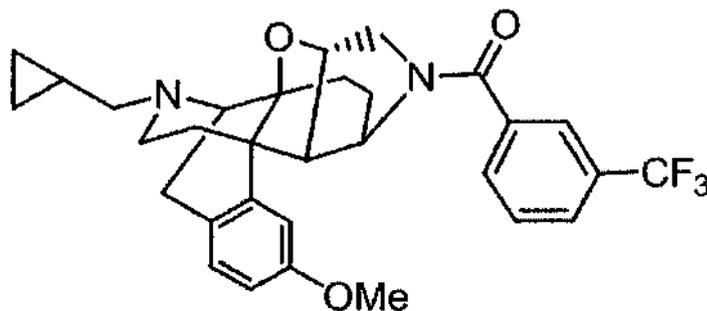
Compuesto 36 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,67-1,39 (m, 2,2H), 1,42-1,57 (m, 0,8H), 1,69-1,90 (m, 2H), 1,94-2,28 (m, 2H), 2,32-2,54 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,86 (dd, J = 6,3, 18,6 Hz, 1H), 2,99-3,23 (m, 2H), 3,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 6,0, 12,9 Hz, 0,8H), 3,75-3,88 (m, 1H), 4,11-4,26 (m, 0,4H), 4,85-5,01 (m, 1,6H), 5,03 (t, J = 6,0 Hz, 0,2H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,59 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 0,2H), 6,65 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,8H), 6,69 (d, J

= 2,4 Hz, 0,8H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 0,2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,18-7,85 (m, 4H).

(Ejemplo 33)

- 5 Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-ciclopropilmetil-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il] [(3-trifluorometil)fenil]metanona (37)

[Fórmula 61]



37

- 10 En una atmósfera de argón, el compuesto 8 (30,0 mg, 0,0819 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadieron a la solución cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (24 μ l, 0,16 mmol) y trietilamina (23 μ l, 0,16 mmol), y la mezcla se agitó a 5 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 37 en forma de un aceite incoloro (37,7 mg, 86 %).

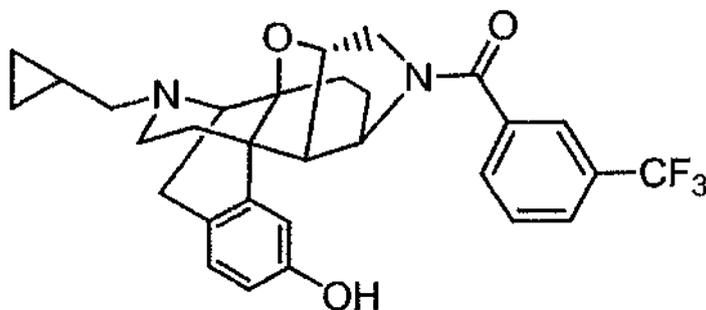
El compuesto obtenido 37 se trató con una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol para dar el clorhidrato del compuesto 37.

- 20 Compuesto 37 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,40-0,56 (m, 2H), 0,60-1,02 (m, 3,6H), 1,06-1,20 (m, 1,4H), 1,54-1,72 (m, 2H), 1,80-2,04 (m, 2H), 2,16-2,34 (m, 1H), 2,78-2,96 (m, 1H), 2,96-3,10 (m, 1H), 3,10-3,23 (m, 1H), 3,23-3,61 (m, 3,3H), 3,71 (s, 0,9H), 3,79 (dd, J = 5,9, 12,7 Hz, 0,7H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,84 (s, 2,1H), 4,24 (dd, J = 6,7, 14,8 Hz, 0,3H), 4,30-4,40 (m, 1,4H), 4,88-4,98 (m, 0,3H), 5,07 (t, J = 5,2 Hz, 0,7H), 5,18 (t, J = 5,8 Hz, 0,3H), 6,76 (d, J = 2,5 Hz, 0,3H), 6,83 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 0,3H), 6,88-6,98 (m, 1,4H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 0,3H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 0,7H), 7,62-7,92 (m, 4H).

(Ejemplo 34)

- 30 Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-ciclopropilmetil-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il] [(3-trifluorometil)fenil]metanona (38)

[Fórmula 62]



38

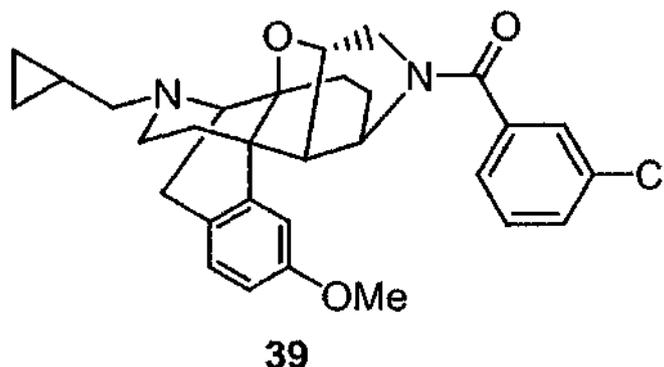
- 35 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 38 y el clorhidrato del mismo a partir del compuesto 37.
Compuesto 38 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,43-0,56 (m, 2H), 0,68-0,92 (m, 2,3H), 0,92-1,28 (m, 2,7H), 1,54-1,70 (m, 2H), 1,82-2,02 (m, 2H), 2,16-2,32 (m, 1H), 2,80-2,96 (m, 1H), 2,96-3,08 (m, 1H), 3,12-3,22 (m,

1H), 3,22-3,54 (m, 3,3H), 3,78 (dd, J = 5,7, 12,7 Hz, 0,7H), 3,85 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,22-4,36 (m, 1,7H), 4,90-4,96 (m, 0,3H), 5,06 (t, J = 5,1 Hz, 0,7H), 5,17 (t, J = 5,6 Hz, 0,3H), 6,60 (d, J = 2,5 Hz, 0,3H), 6,69 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 0,3H), 6,74-6,82 (m, 1,4H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 0,3H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 0,7H), 7,62-7,88 (m, 4H).

5 (Ejemplo 35)

Síntesis de (3-clorofenil)[(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il]metanona (39)

10 [Fórmula 63]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 33, se obtuvieron el compuesto del título 39 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de 3-clorobenzoílo.

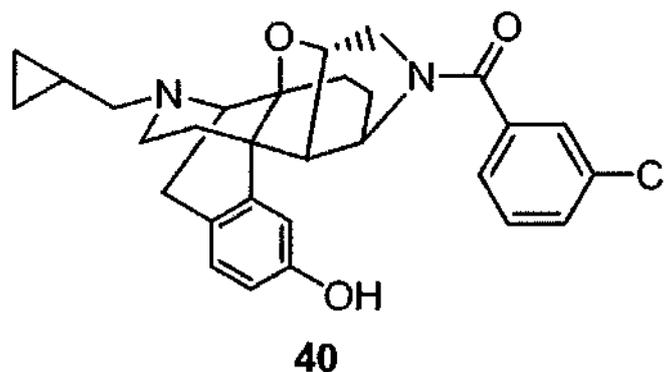
15 Compuesto 39 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,42-0,57 (m, 2H), 0,60-1,02 (m, 3H), 1,06-1,21 (m, 1H), 1,52-1,72 (m, 2H), 1,80-2,03 (m, 2H), 2,17-2,34 (m, 1H), 2,77-2,95 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 7,4, 13,5 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 5,0, 12,9 Hz, 1H), 3,24-3,52 (m, 3,4H), 3,53-3,60 (m, 0,3H), 3,72 (s, 0,9H), 3,75-3,89 (m, 2H), 3,82 (s, 2,1H), 4,20 (dd, J = 6,7, 14,5 Hz, 0,3H), 4,30-4,43 (m, 1,3H), 4,88-4,93 (m, 0,7H), 5,05 (t, J = 5,2 Hz, 0,7H), 5,16 (t, J = 5,8 Hz, 0,3H), 6,77 (d, J = 2,7 Hz, 0,3H), 6,83 (dd, J = 2,7, 8,6 Hz, 0,3H), 6,87-6,95 (m, 1,4H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 0,3H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 0,7H), 7,35-7,54 (m, 4H).

20

(Ejemplo 36)

25 Síntesis de (3-clorofenil)[(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il]metanona (40)

[Fórmula 64]



30 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 40 y el clorhidrato del mismo a partir del compuesto 39.

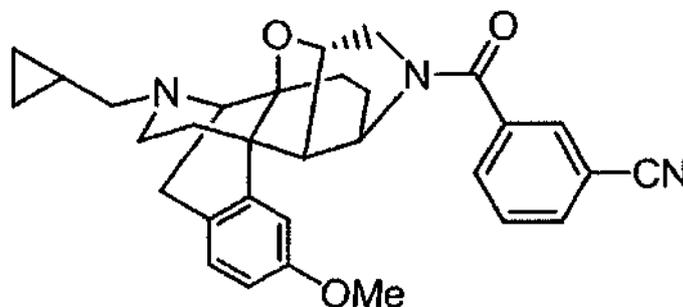
Compuesto 40 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,39-0,55 (m, 2H), 0,68-0,90 (m, 2H), 0,92-1,07 (m, 1H), 1,08-1,25 (m, 1H), 1,52-1,68 (m, 2H), 1,81-1,99 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,75-2,94 (m, 1H), 2,95-3,07 (m, 1H), 3,08-3,19 (m, 1H), 3,20-3,55 (m, 4,4H), 3,73-3,88 (m, 2H), 4,20 (dd, J = 6,7, 14,5 Hz, 0,3H), 4,25-4,37 (m, 1,3H), 5,04 (t, J = 5,5 Hz, 0,7H), 5,15 (t, J = 5,5 Hz, 0,3H), 6,60 (d, J = 2,5 Hz, 0,3H), 6,68 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,3H), 6,73-6,85 (m, 1,4H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 0,3H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 0,7H), 7,35-7,55 (m, 4H).

35

(Ejemplo 37)

Síntesis de (3-cianofenil)[(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il]metanona (41)

[Fórmula 65]



41

5

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 33, se obtuvieron el compuesto del título 41 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de 3-cianobenzilo.

Compuesto 41 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,04-0,20 (m, 2H), 0,46-0,62 (m, 2H), 0,84-1,02 (m, 2H), 1,02-1,15 (m, 0,2H), 1,20-1,40 (m, 1H), 1,51 (dd, J = 6,8, 15,1 Hz, 0,8H), 1,57-1,95 (m, 3H), 2,00-2,23 (m, 2H), 2,23-2,40 (m, 1H), 2,47-2,76 (m, 2H), 2,78-2,97 (m, 1H), 3,03-3,20 (m, 2H), 3,60 (dd, J = 5,9, 12,7 Hz, 1H), 3,73 (s, 0,6H), 3,80 (s, 2,4H), 3,67-3,92 (m, 0,8H), 4,10-4,32 (m, 0,4H), 4,93 (dd, J = 5,4, 8,3 Hz, 0,8H), 5,02 (t, J = 5,4 Hz, 0,8H), 5,07-5,15 (m, 0,2H), 6,52 (d, J = 2,9 Hz, 0,2H), 6,68 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,8H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 0,2H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 0,8H), 7,50-7,80 (m, 4H).

10

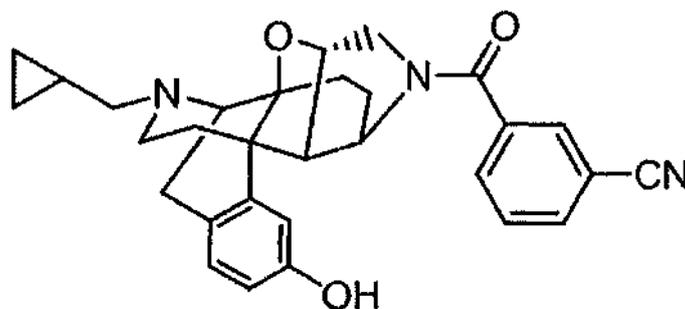
15

(Ejemplo 38)

Síntesis de (3-cianofenil)[(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il]metanona (42)

20

[Fórmula 66]



42

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 42 y el clorhidrato del mismo a partir del compuesto 41.

Compuesto 42 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,03-0,18 (m, 2H), 0,45-0,61 (m, 2H), 0,87-1,03 (m, 2H), 1,04-1,15 (m, 0,2H), 1,20-1,38 (m, 1H), 1,50 (dd, J = 5,9, 14,6 Hz, 0,8H), 1,75-1,92 (m, 2H), 1,99-2,20 (m, 2H), 2,22-2,37 (m, 1H), 2,44-2,73 (m, 2H), 2,74-2,90 (m, 1H), 3,01-3,27 (m, 2H), 3,57-3,75 (m, 1,8H), 3,81 (d, J = 12,7 Hz, 0,8H), 3,87 (d, J = 14,6 Hz, 0,2H), 4,10-4,33 (m, 0,4H), 4,92 (dd, J = 5,9, 7,8 Hz, 0,8H), 5,01 (t, J = 5,4 Hz, 0,8H), 5,06-5,13 (m, 0,2H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,59 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,2H), 6,62-6,70 (m, 1,6H), 6,92-7,20 (m, 1H), 7,47-7,80 (m, 4H).

25

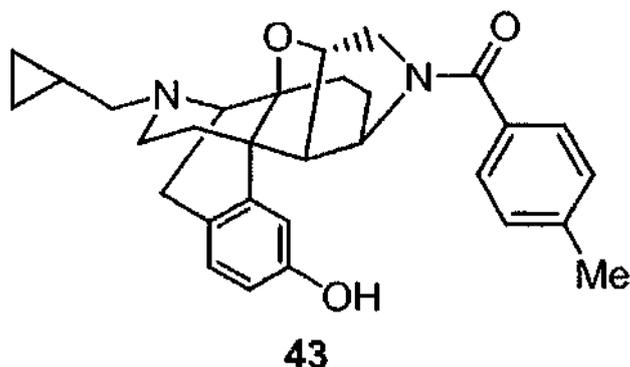
30

(Ejemplo 39)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](4-metilfenil)metanona (43)

[Fórmula 67]

35



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 43 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de 4-metilbenzoílo.

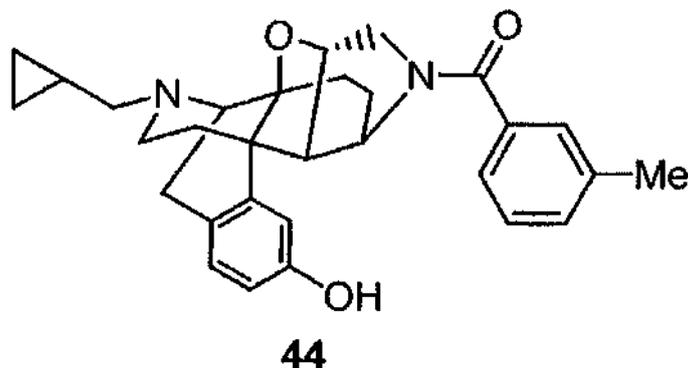
5 **Compuesto 43 (clorhidrato)**

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,41-0,56 (m, 2H), 0,68-0,90 (m, 2H), 0,92-1,07 (m, 1H), 1,08-1,25 (m, 1H), 1,52-1,70 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 2H), 2,16-2,31 (m, 1H), 2,36 (s, 1,2H), 2,38 (s, 1,8H), 2,79-2,96 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 7,2, 13,5 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 5,9, 13,5 Hz, 1H), 3,24-3,45 (m, 3,2H), 3,45-3,51 (m, 0,4H), 3,75-3,85 (m, 1,2H), 3,89 (d, J = 12,7 Hz, 0,8H), 4,23 (dd, J = 6,9, 14,5 Hz, 0,4H), 4,28-4,36 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 5,3, 7,8 Hz, 0,4H), 4,88-4,96 (m, 0,6H), 5,05 (t, J = 5,3 Hz, 0,6H), 5,16 (t, J = 5,7 Hz, 0,4H), 6,60 (d, J = 2,6 Hz, 0,4H), 6,69 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 0,4H), 6,73-6,81 (m, 1,2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 0,6H), 7,22-7,43 (m, 4H).

(Ejemplo 40)

- 15 Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](3-metilfenil)metanona (44)

[Fórmula 68]



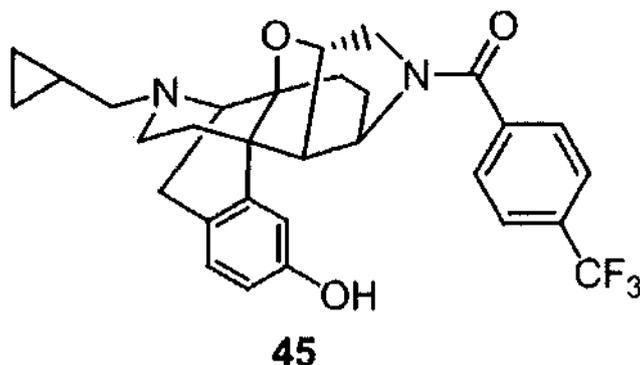
- 20 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 44 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de 3-metilbenzoílo.

25 **Compuesto 44 (clorhidrato)** RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,42-0,54 (m, 2H), 0,64-0,88 (m, 2H), 0,95-1,05 (m, 1H), 1,09-1,25 (m, 2H), 1,53-1,68 (m, 2H), 1,82-1,97 (m, 2H), 2,16-2,29 (m, 1H), 2,36 (s, 1,2H), 2,39 (s, 1,8H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 7,0, 13,1 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 5,3, 13,1 Hz, 1H), 3,25-3,52 (m, 3,6H), 3,73-3,90 (m, 1,6H), 4,22 (dd, J = 6,7, 14,5 Hz, 0,4H), 4,28-4,40 (m, 1,4H), 5,04 (t, J = 5,5 Hz, 0,6H), 5,16 (t, J = 5,5 Hz, 0,4H), 6,60 (d, J = 2,5 Hz, 0,4H), 6,69 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 0,4H), 6,76 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 0,6H), 6,78 (d, J = 2,5 Hz, 0,6H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 0,6H), 7,19-7,47 (m, 4H).

30 **(Ejemplo 41)**

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il] [4-(trifluorometil)fenil]metanona (45)

35 [Fórmula 69]



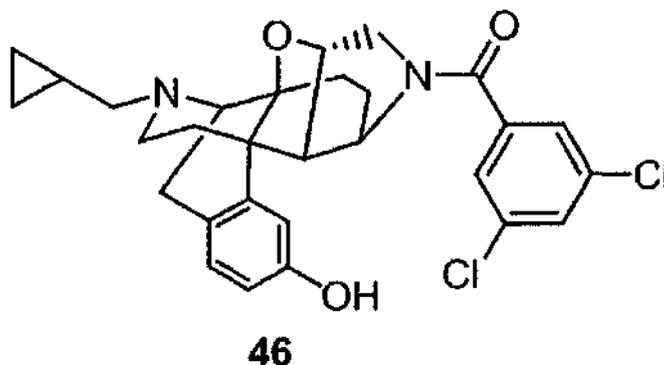
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 45 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo.

- 5 Compuesto 45 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,28-0,56 (m, 2H), 0,67-0,93 (m, 2H), 0,94-1,07 (m, 1H), 1,08-1,26 (m, 2H), 1,52-1,72 (m, 2H), 1,82-2,00 (m, 2H), 2,14-2,31 (m, 1H), 2,74-2,95 (m, 1H), 2,96-3,08 (m, 1H), 3,08-3,21 (m, 1H), 3,22-3,45 (m, 2,6H), 3,46-3,54 (m, 0,3H), 3,76 (dd, J = 6,1, 12,7 Hz, 0,7H), 3,85 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,20-4,40 (m, 1,7H), 4,88-4,97 (m, 0,7H), 5,05 (t, J = 5,7 Hz, 0,7H), 5,17 (t, J = 6,3 Hz, 0,3H), 6,60 (s, 0,3H), 6,68 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 0,3H), 6,73-6,83 (m, 1,4H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 0,3H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 0,7H), 7,61-7,73 (m, 2H), 7,73-7,85 (m, 2H).
- 10

(Ejemplo 42)

- 15 Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](3,5-diclorofenil)metanona (46)

[Fórmula 70]



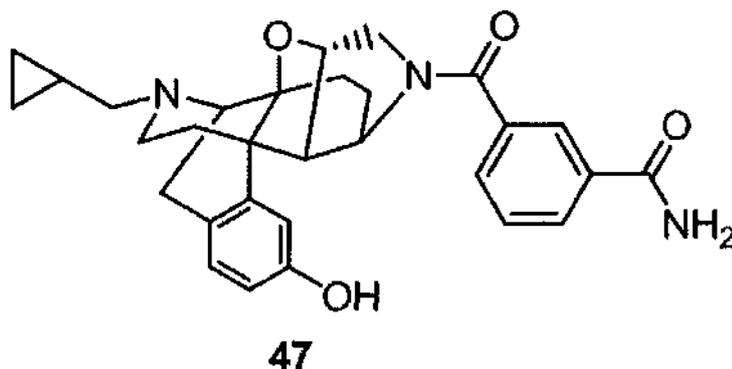
- 20 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 46 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de 3,5-diclorobenzoílo.

- Compuesto 46 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,04-0,17 (m, 2H), 0,45-0,60 (m, 2H), 0,85-1,01 (m, 2H), 1,05-1,18 (m, 0,2H), 1,20-1,37 (m, 1H), 1,49 (dd, J = 6,3, 15,6 Hz, 0,8H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,98-2,21 (m, 2H), 2,22-2,35 (m, 1H), 2,50-2,72 (m, 2H), 2,76-2,92 (m, 1H), 3,01-3,14 (m, 2H), 3,45-3,75 (m, 1,8H), 3,80 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,08-4,32 (m, 0,4H), 4,88 (dd, J = 5,4, 8,3 Hz, 0,8H), 4,99 (t, J = 5,4 Hz, 0,8H), 5,04-5,10 (m, 0,2H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,60 (dd, J = 2,9, 8,3 Hz, 0,2H), 6,63-6,68 (m, 1,6H), 6,96 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 0,4H), 7,32 (d, J = 1,5 Hz, 1,6H), 7,37 (t, J = 2,0 Hz, 0,2H), 7,41 (t, J = 2,0 Hz, 0,8H).
- 25

(Ejemplo 43)

- 30 Síntesis de (3-carbamoilfenil)[(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il]metanona (47)

[Fórmula 71]



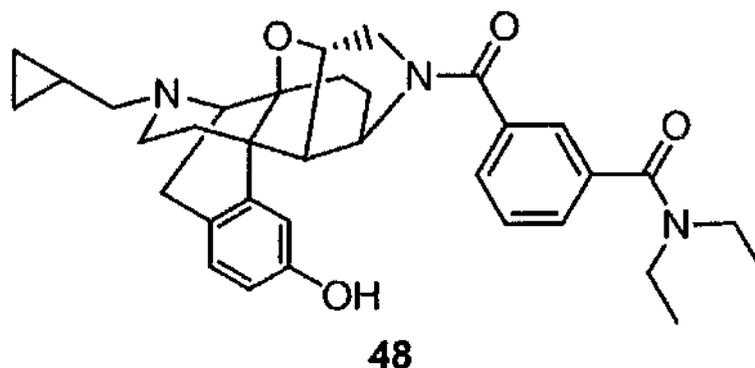
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 47 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de 3-carbamoylbenzoilo.

- 5 Compuesto 47 (base libre) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,10-0,26 (m, 2H), 0,45-0,80 (m, 2,3H), 0,80-1,04 (m, 1,7H), 1,05-1,21 (m, 0,3H), 1,22-1,38 (m, 1H), 1,52 (dd, J = 6,3, 14,1 Hz, 0,7H), 1,69-1,96 (m, 2H), 1,97-2,27 (m, 2H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,47-2,61 (m, 2H), 2,78-3,00 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 4,4, 8,3 Hz, 0,7H), 3,27-3,40 (m, 1H), 3,62-3,76 (m, 1,7H), 3,81 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 6,3, 14,6 Hz, 0,3H), 4,23-4,31 (m, 0,3H), 4,94 (t, J = 4,9 Hz, 0,7H), 5,06 (t, J = 5,9 Hz, 0,3H), 6,50 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,55 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,65 (dd, J = 2,9, 8,3 Hz, 0,7H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 0,3H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,50-7,68 (m, 2H), 7,90-8,01 (m, 2H).

(Ejemplo 44)

- 15 Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il] [3-(N,N-dietilcarbamoyl)fenil]metanona (48)

[Fórmula 72]



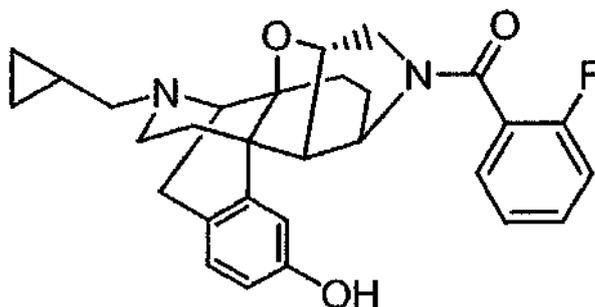
- 20 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 48 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de 3-(diethylcarbamoyl)benzoilo.

- 25 Compuesto 48 (base libre) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,09-0,23 (m, 2H), 0,44-0,76 (m, 2H), 0,83-1,40 (m, 9H), 1,51 (dd, J = 7,2, 15,2 Hz, 0,6H), 1,68-1,95 (m, 2H), 1,95-2,26 (m, 2H), 2,27-2,40 (m, 1H), 2,44-2,63 (m, 2H), 2,79-2,97 (m, 1H), 3,02-3,16 (m, 1H), 3,17-3,43 (m, 4H), 3,45-3,87 (m, 4,6H), 4,14 (dd, J = 7,3, 14,6 Hz, 0,4H), 4,25-4,35 (m, 0,4H), 4,90-4,98 (m, 0,6H), 5,01-5,09 (m, 0,4H), 6,46-6,51 (m, 0,4H), 6,52-6,60 (m, 0,4H), 6,65 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,6H), 6,67-6,72 (m, 0,6H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 0,4H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 0,6H), 7,40-7,60 (m, 4H).

(Ejemplo 45)

- 30 Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-ciclopropilmetil-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](2-fluorofenil)metanona (49)

[Fórmula 73]

**49**

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 49 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de 2-fluorobenzoilo.

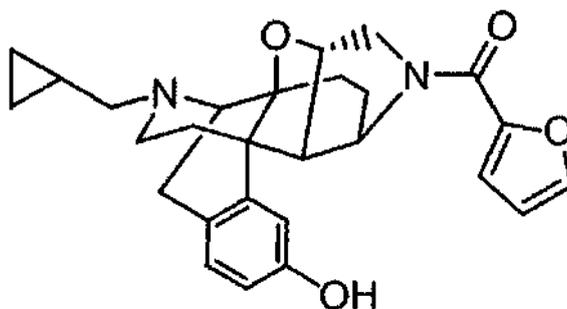
5 **Compuesto 49 (clorhidrato)**

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,40-0,55 (m, 2H), 0,66-1,04 (m, 3,4H), 1,06-1,23 (m, 1,6H), 1,54-1,72 (m, 2H), 1,78-2,04 (m, 2H), 2,14-2,32 (m, 1H), 2,76-2,96 (m, 1H), 2,96-3,08 (m, 1H), 3,08-3,22 (m, 1H), 3,22-3,56 (m, 2,6H), 3,62-3,76 (m, 1,6H), 3,85 (d, J = 14,7 Hz, 0,4H), 4,16-4,38 (m, 2H), 4,98-5,11 (m, 1H), 5,19 (t, J = 5,6 Hz, 0,4H), 6,59 (d, J = 2,5 Hz, 0,4H), 6,68 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 0,4H), 6,72-6,83 (m, 1,2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 0,6H), 7,17-7,58 (m, 4H).

(Ejemplo 46)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-ciclopropilmetil-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](2-furil)metanona (50)

[Fórmula 74]

**50**

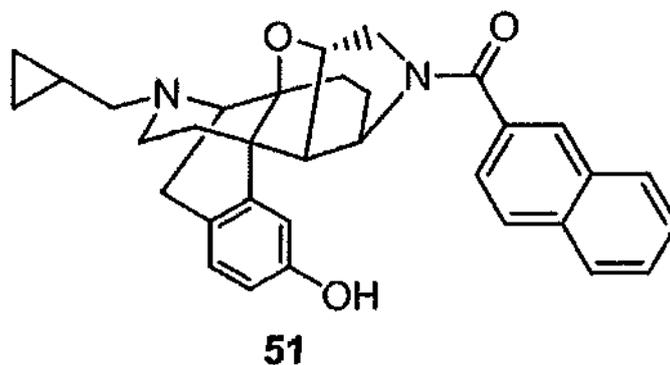
20 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 50 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de 2-furoilo.

Compuesto 50 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,44-0,56 (m, 2H), 0,70-0,88 (m, 2H), 0,88-1,02 (m, 1H), 1,08-1,34 (m, 2H), 1,39 (dd, J = 7,1, 15,2 Hz, 0,4H), 1,53 (dd, J = 6,8, 15,2 Hz, 0,6H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,76-1,97 (m, 2H), 2,29 (dt, J = 5,1, 13,7 Hz, 1H), 2,82-2,96 (m, 1H), 3,03 (dd, J = 7,0, 13,3 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 4,4, 12,4 Hz, 1H), 3,24-3,50 (m, 3H), 3,54 (dd, J = 5,4, 8,3 Hz, 0,6H), 3,86 (d, J = 14,9 Hz, 0,4H), 4,18 (dd, J = 6,4, 14,9 Hz, 0,4H), 4,22-4,38 (m, 2,2H), 5,11 (t, J = 5,6 Hz, 0,4H), 5,16 (dd, J = 5,2, 8,1 Hz, 0,4H), 5,21 (t, J = 5,2 Hz, 0,6H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 0,4H), 6,62 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 0,6H), 6,73-6,81 (m, 2H), 7,11-7,20 (m, 2H), 7,68 (d, J = 1,0 Hz, 0,4H), 7,75 (d, J = 1,2 Hz, 0,6H).

30 **(Ejemplo 47)**

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](2-naftil)metanona (51)

35 [Fórmula 75]



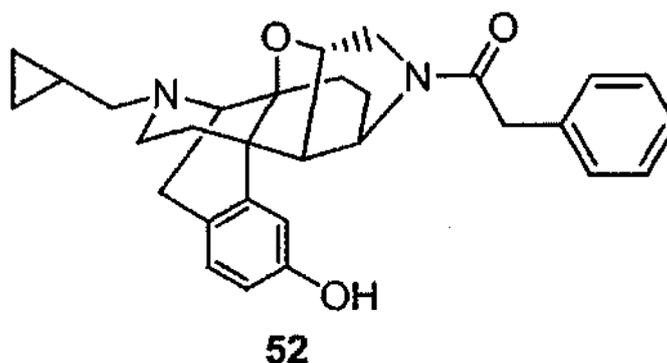
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 51 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de 2-naftoilo.

- 5 Compuesto 51 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,42-0,55 (m, 2H), 0,67-0,90 (m, 2,4H), 0,98-1,20 (m, 2H), 1,24-1,35 (m, 0,6H), 1,56-1,71 (m, 2H), 1,81-2,05 (m, 2H), 2,18-2,31 (m, 1H), 2,78-2,96 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 7,2, 13,5 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 5,1, 12,9 Hz, 1H), 3,24-3,37 (m, 1,6H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 0,4H), 3,80-4,00 (m, 1,6H), 4,26-4,37 (m, 1,4H), 4,42-4,48 (m, 0,4H), 4,97 (dd, J = 4,9, 8,6 Hz, 0,6H), 5,05 (t, J = 5,3 Hz, 0,6H), 5,16-5,22 (m, 0,4H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 0,4H), 6,63 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 0,4H), 6,77 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 0,6H), 6,80 (d, J = 2,5 Hz, 0,6H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 0,6H), 7,48-7,61 (m, 3H), 7,87-8,05 (m, 4H).
- 10

(Ejemplo 48)

- 15 Síntesis de 1-[(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il]-2-feniletanona (52)

[Fórmula 76]



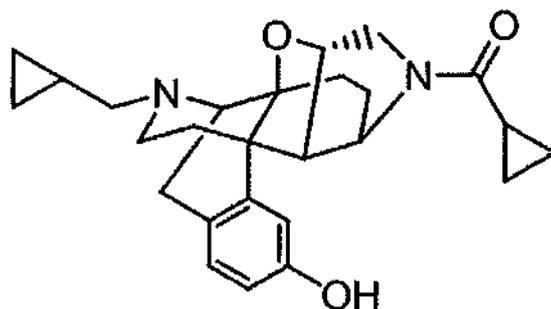
- 20 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 52 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de fenilacetilo.

- Compuesto 52 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,40-0,55 (m, 2H), 0,68-0,98 (m, 3H), 1,00-1,20 (m, 1,4H), 1,20-1,36 (m, 1H), 1,48 (dd, J = 7,2, 14,9 Hz, 1H), 1,57-1,72 (m, 2H), 1,74-1,94 (m, 1,6H), 2,15-2,31 (m, 1H), 2,88 (dt, J = 4,1, 13,1 Hz, 1H), 2,95-3,06 (m, 1H), 3,09-3,21 (m, 1H), 3,24-3,50 (m, 2H), 3,61-3,83 (m, 3H), 3,94-4,06 (m, 1H), 4,26 (d, J = 5,5 Hz, 0,6H), 4,31 (d, J = 5,5 Hz, 0,4H), 4,58-4,70 (m, 1H), 5,08 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 6,70-6,78 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 0,4H), 7,19-7,37 (m, 5H).
- 25

(Ejemplo 49)

- 30 Síntesis de (ciclopropil)[(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il]metanona (53)

[Fórmula 77]

**53**

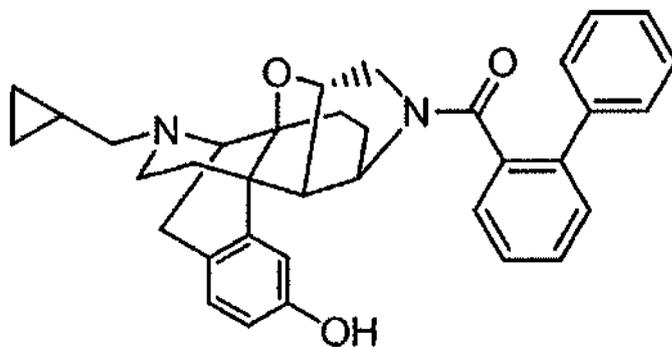
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 53 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de ciclopropanocarbonilo.

- 5 Compuesto 53 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,39-0,54 (m, 2H), 0,69-0,98 (m, 7H), 1,04-1,18 (m, 1,6H), 1,33-1,53 (m, 1H), 1,53-1,68 (m, 1H), 1,68-2,00 (m, 3H), 2,18-2,33 (m, 1H), 2,75-3,20 (m, 3H), 3,20-3,55 (m, 1,6H), 3,69 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 6,3, 14,6 Hz, 0,6H), 4,02 (d, J = 12,2 Hz, 0,6H), 4,14 (dd, J = 5,9, 12,7 Hz, 0,6H), 4,18-4,35 (m, 1H), 4,50-4,65 (m, 2H), 5,03-5,18 (m, 1H), 6,67-6,80 (m, 2H), 7,05-7,16 (m, 1H).

10 **(Ejemplo 50)**

Síntesis de (bifenil-2-yl)[(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il]metanona (54)

15 [Fórmula 78]

**54**

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 54 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de bifenil-2-carbonilo.

- 20 Compuesto 54 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,01-0,15 (m, 2H), 0,35-0,57 (m, 2H), 0,57-0,75 (m, 1H), 0,80-1,11 (m, 1,4H), 1,11-1,30 (m, 1,8H), 1,30-1,75 (m, 2H), 1,75-1,98 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,20-2,50 (m, 2H), 2,50-2,77 (m, 2H), 2,92-3,02 (m, 1H), 3,02-3,46 (m, 2,4H), 3,46-3,90 (m, 0,6H), 4,60-4,82 (m, 1,8H), 6,23 (s, 0,2H), 6,53 (dd, J = 2,9, 8,3 Hz, 0,2H), 6,57-6,64 (m, 1,6H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 0,2H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 0,8H), 7,30-7,55 (m, 9H).

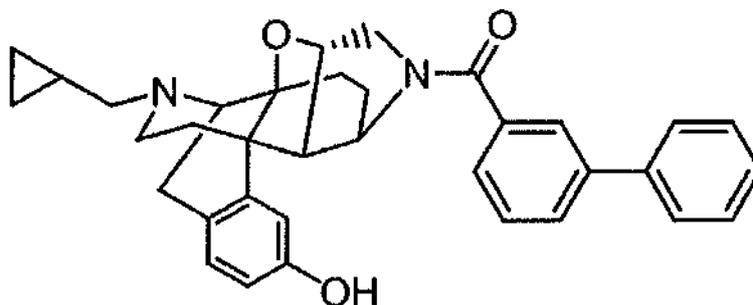
25

(Ejemplo 51)

Síntesis de (bifenil-3-yl)[(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il]metanona (55)

30

[Fórmula 79]

**55**

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 55 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de bifenil-3-carbonilo.

5 Compuesto 55 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,01-0,17 (m, 2H), 0,42-0,60 (m, 2H), 0,68-0,83 (m, 0,2H), 0,85-1,05 (m, 1,8H), 1,12-1,33 (m, 1H), 1,33-1,95 (m, 4H), 1,95-2,20 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,43-2,70 (m, 2H), 2,72-2,90 (m, 1H), 2,97-3,15 (m, 2H), 3,60-3,75 (m, 1,8H), 3,84-3,94 (m, 1H), 4,22-4,31 (m, 0,4H), 4,40-5,20 (m, 1,6H), 5,08 (t, J = 5,4 Hz, 0,2H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,56 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,2H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,8H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,90-6,99 (m, 1H), 7,30-7,70 (m, 9H).

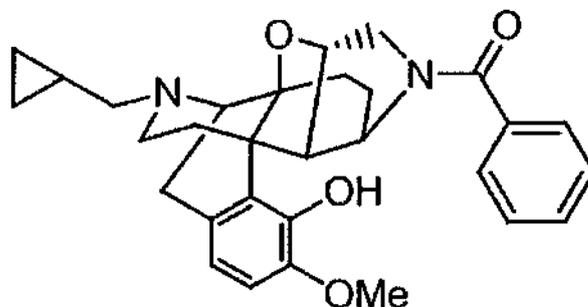
10

(Ejemplo 52)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-11-hidroxi-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (56)

15

[Fórmula 80]

**56**

Usando el compuesto 5 como material de partida, se obtuvieron el compuesto del título 56 y el clorhidrato del mismo de acuerdo con los métodos que se describen en los Ejemplos 4 y 33.

20

Compuesto 56 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,00-0,20 (m, 2H), 0,42-0,65 (m, 2H), 0,70-1,35 (m, 2,75H), 1,39-1,52 (m, 1,5H), 1,75-1,78 (m, 2H), 1,79-2,23 (m, 2H), 2,24-2,27 (m, 1H), 2,45-2,75 (m, 2H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,02-3,14 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 2,5H), 3,82 (s, 0,75H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,88 (s, 2,25H), 4,20 (dd, J = 7,0, 15,0 Hz, 0,25H), 4,33-4,40 (m, 0,25H), 4,88-5,12 (m, 1,75H), 5,55 (s a, 0,25H), 5,70 (s a, 0,75H), 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 0,25H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 0,25H), 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 0,75H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 0,75H), 6,58-6,72 (m, 5H).

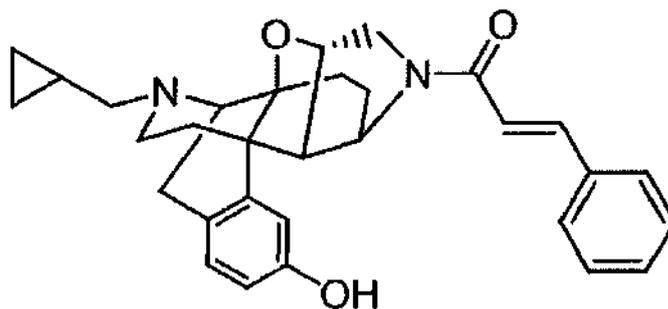
25

(Ejemplo 53)

Síntesis de (2E)-1-[(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il]-3-fenilpropenona (57)

30

[Fórmula 81]

**57**

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 57 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de cinamoilo.

- 5 Compuesto 57 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,43-0,54 (m, 2H), 0,71-0,98 (m, 3H), 1,18-1,24 (m, 2H), 1,36 (dd, J = 6,9, 15,3 Hz, 0,5H), 1,53 (dd, J = 6,9, 15,3 Hz, 0,5H), 1,66 (dd, J = 3,9, 15,1 Hz, 1H), 1,76-1,98 (m, 2H), 2,22-2,36 (m, 1H), 2,84-2,98 (m, 1H), 3,02 (dd, J = 6,9, 13,3 Hz, 1H), 3,14-3,22 (m, 1H), 3,24-3,44 (m, 3H), 3,55 (dd, J = 4,9, 8,4 Hz, 0,5H), 3,84 (d, J = 14,7 Hz, 0,5H), 4,02 (dd, J = 6,1, 14,7 Hz, 0,5H), 4,10 (d, J = 12,5 Hz, 0,5H), 4,18 (dd, J = 6,1, 12,5 Hz, 0,5H), 4,28-4,36 (m, 1H), 4,74-4,78 (m, 0,5H), 5,11 (t, J = 6,1 Hz, 0,5H), 5,18 (t, J = 5,3 Hz, 0,5H), 6,73-6,80 (m, 1,5H), 6,82 (d, J = 2,6 Hz, 0,5H), 6,88 (d, J = 15,3 Hz, 0,5H), 6,94 (d, J = 15,3 Hz, 0,5H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 3H), 7,56-7,68 (m, 3H).

(Ejemplo 54)

- 15 Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-3-bencenosulfonil-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-ol (58)

[Fórmula 82]

**58**

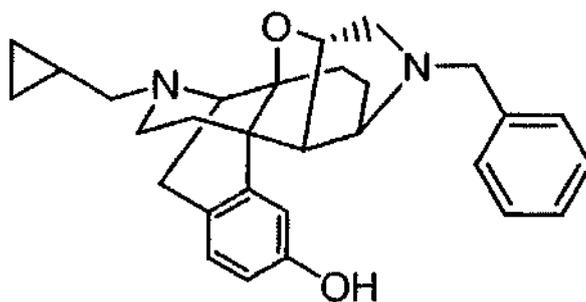
- 20 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 58 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y cloruro de bencenosulfonilo.

- 25 Compuesto 58 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,38-0,47 (m, 2H), 0,67-0,86 (m, 2H), 0,88-1,01 (m, 1H), 1,04-1,14 (m, 1H), 1,42-1,54 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 2,01-2,14 (m, 1H), 2,63-3,48 (m, 8H), 3,64 (dd, J = 5,9, 12,3 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,14-4,32 (m, 2H), 6,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,3, 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60-7,73 (m, 3H), 7,87-7,91 (m, 2H).

(Ejemplo 55)

- 30 Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-ol (59)

[Fórmula 83]

**59**

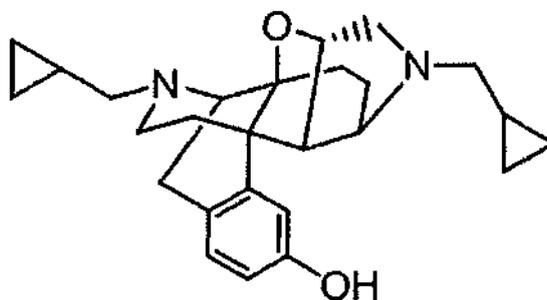
Usando el compuesto 7, se obtuvieron el compuesto del título 59 y el clorhidrato del mismo de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6.

- 5 Compuesto 59 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,44-0,56 (m, 2H), 0,68-0,92 (m, 2H), 1,00-1,20 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,63-1,80 (m, 1H), 1,90-2,30 (m, 3H), 2,82-2,94 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 7,2, 13,5 Hz, 1H), 3,15-3,36 (m, 2H), 3,37-3,48 (m, 2H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,75-4,00 (m, 2H), 4,20-4,32 (m, 1H), 4,34-4,56 (m, 3H), 5,10-5,38 (m, 1H), 6,71-6,82 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,43-7,70 (m, 5H).

10 **(Ejemplo 56)**

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-3,14-bis(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-ol (60)

- 15 [Fórmula 84]

**60**

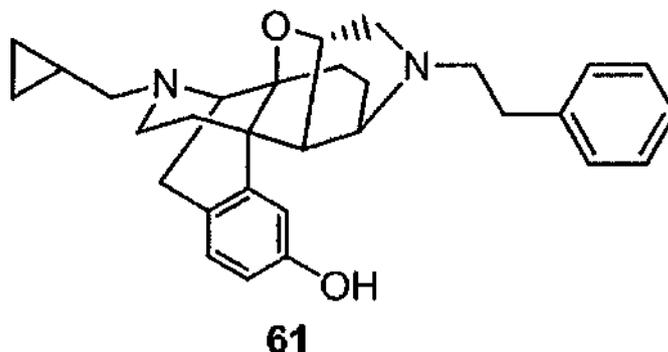
En una atmósfera de nitrógeno, se suspendió hidruro de litio y aluminio (3,5 mg, 0,092 mmol) en THF (1 ml), y a la suspensión se añadió gota a gota una solución del compuesto 53 (20,0 mg, 0,046 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y a continuación se añadió sulfato sódico saturado acuoso (0,5 ml), se retiró el sólido insoluble por filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró. El producto en bruto obtenido se hizo reaccionar y se trató de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6 para dar el compuesto del título 60 en forma de un aceite de color amarillo pálido (12,7 mg, 69 %).

- 20 Compuesto 60 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,37-0,60 (m, 4H), 0,67-0,90 (m, 4H), 1,00-1,33 (m, 2H), 1,60-1,82 (m, 2H), 1,85-2,08 (m, 2H), 2,12-2,32 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 7,8, 13,7 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 4,9, 14,1 Hz, 1H), 3,28-3,38 (m, 5H), 3,39-3,45 (m, 2H), 3,50-4,00 (m, 3H), 4,28-4,45 (m, 2H), 5,14-5,31 (m, 1H), 6,75-6,80 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

30 **(Ejemplo 57)**

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-3-fenil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-ol (61)

[Fórmula 85]



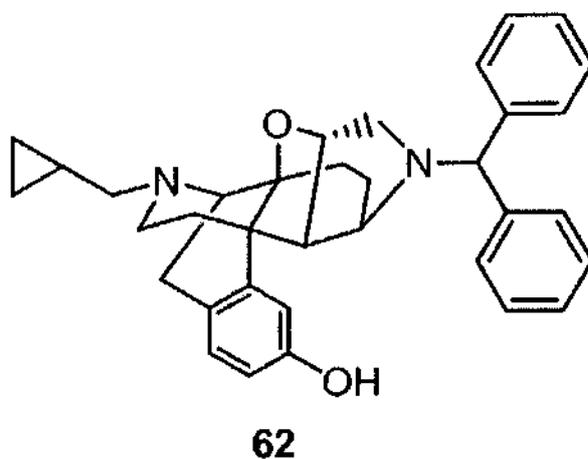
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 13, se obtuvieron el compuesto del título 61 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 y fenilacetaldehído.

- 5 Compuesto 61 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,44-0,55 (m, 2H), 0,72-0,90 (m, 2H), 1,00-1,35 (m, 2H), 1,58-1,82 (m, 2H), 1,88-2,07 (m, 2H), 2,12-2,31 (m, 1H), 2,89 (dt, J = 3,5, 12,9 Hz, 1H), 2,96-3,15 (m, 2H), 3,20 (dd, J = 4,9, 13,1 Hz, 1H), 3,25-3,37 (m, 4H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,45-3,65 (m, 2H), 3,65-4,02 (m, 1H), 4,25-4,42 (m, 2H), 5,12-5,30 (m, 1H), 6,75-6,80 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H).

10 **(Ejemplo 58)**

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-3-(difenilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-ol (62)

15 [Fórmula 86]



En una atmósfera de nitrógeno, el compuesto 8 (20 mg, 0,054 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1 ml), se añadieron a la solución clorodifenilmetano (19,0 μl, 0,16 mmol), carbonato potásico (35,6 mg, 0,27 mmol) y yoduro potásico (0,90 mg, 0,005 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 19 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se hizo reaccionar y se trató de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6 para dar el compuesto del título 62 en forma de un aceite incoloro (7,2 mg, 25 %).

- 25 Compuesto 62 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,02-0,15 (m, 2H), 0,29-0,59 (m, 3H), 0,80-1,00 (m, 1H), 1,10-1,22 (m, 1H), 1,53 (dd, J = 6,3, 14,6 Hz, 1H), 1,65-1,82 (m, 2H), 1,95-2,15 (m, 2H), 2,18-2,33 (m, 1H), 2,45-2,72 (m, 3H), 2,73-2,88 (m, 1H), 2,94-3,11 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 7,3, 11,2 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,85-4,95 (m, 1H), 6,54-6,61 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 4H), 7,42 (t, J = 7,3 Hz, 4H).

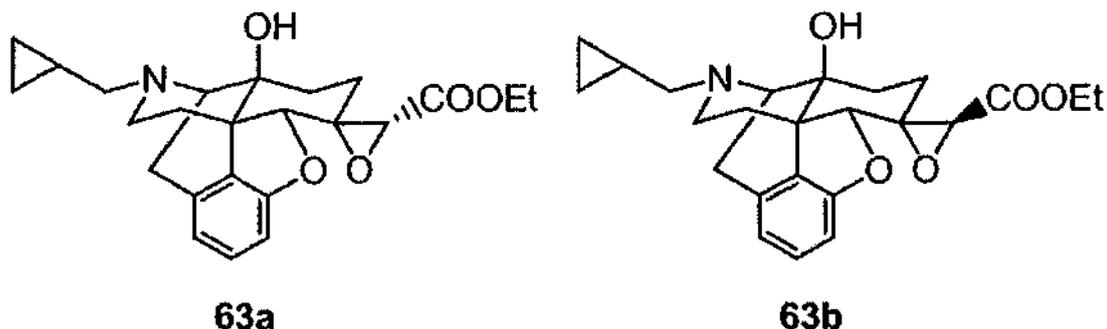
30

(Ejemplo de Referencia 6)

Síntesis de (5R,6S,6'R,9R,13S,14S)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6,6'-epoxi-14-hidroxi-6-metilmorfinano-6'-carboxilato de etilo (63a) y (5R,6S,6'S,9R,13S,14S)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6,6'-epoxi-14-hidroxi-6-metilmorfinano-6'-carboxilato de etilo (63b)

35

[Fórmula 87]



5 En una atmósfera de argón, se suspendió hidruro sódico al 60 % (40 mg, 1,0 mmol) en THF (1 ml), la suspensión se enfrió a -78 °C y a continuación se añadieron cloroacetato de etilo (1,07 ml, 1,0 mmol), y una solución de (5R,9R,13S,14S)-17-(ciclopropilmetil)-4,5'epoxi-14-hidroxi-morfinano-6-ona [el compuesto se describe en Heterocycles 1994, 38, 877] (65,1 mg, 0,2 mmol) en THF (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada con refrigeración en hielo, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar los compuestos del título 63a

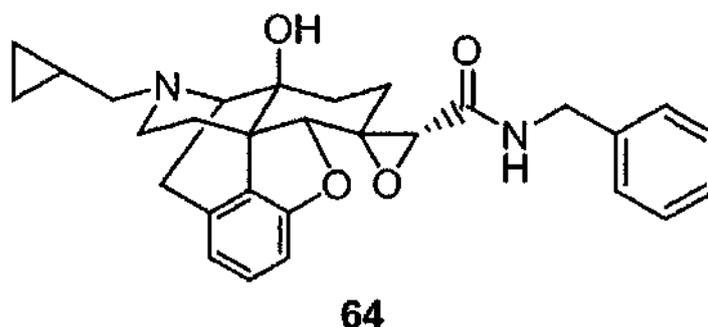
10 (47,9 mg, 58 %) y 63b (20,8 mg, 25 %) en forma de aceites incoloros.
 Compuesto 63a:
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,06-0,21 (m, 2H), 0,48-0,61 (m, 2H), 0,78-0,96 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41-1,73 (m, 4H), 2,07-2,39 (m, 3H), 2,39 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,61-2,74 (m, 2H), 3,09 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 4,22 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,70 (s, 1H), 6,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

15 Compuesto 63b:
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,10-0,19 (m, 2H), 0,48-0,61 (m, 2H), 0,78-0,92 (m, 1H), 1,23-1,77 (m, 4H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,91 (ddd, J = 6,3, 7,8, 14,1 Hz, 1H), 2,12-2,26 (m, 2H), 2,37 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,60-2,72 (m, 2H), 3,11 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 4,37-4,49 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 6,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

(Ejemplo de Referencia 7)

25 Síntesis de (5R,6S,6'R,9R,13S,14S)-N-bencil-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6,6'-epoxi-14-hidroxi-6-metilmorfinano-6'-carboxamida (64)

[Fórmula 88]



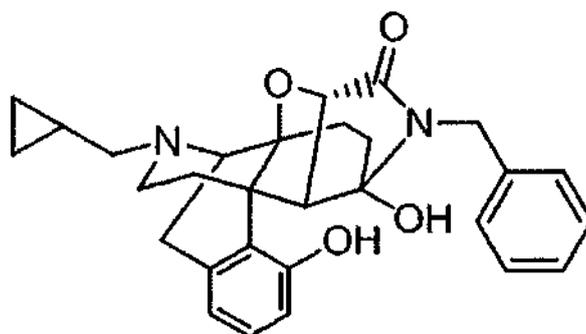
30 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo de Referencia 1, el compuesto del título 64 (66 %) se obtuvo usando el compuesto 63a que se preparó en el Ejemplo de Referencia 6 en lugar del compuesto 1a.
 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,08-0,18 (m, 2H), 0,48-0,60 (m, 2H), 0,77-0,92 (m, 1H), 1,26 (td, J = 3,6, 14,4 Hz, 1H), 1,41-1,66 (m, 3H), 2,11 (dt, J = 3,9, 12,0 Hz, 1H), 2,22-2,42 (m, 4H), 2,57-2,72 (m, 2H), 3,02-3,16 (m, 2H), 3,64 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 5,7, 14,4 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 6,0, 14,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 5,16 (s a, 1H), 6,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14-7,32 (m, 5H).

(Ejemplo de Referencia 8)

40 Síntesis de (1S,3aS,5aS,6R,11bR,11cR)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-3a,11-dihidroxi-1,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-

2H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-2-ona (65)

[Fórmula 89]



65

5

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título 65 (46 %) se obtuvo usando el compuesto 64 que se preparó en el Ejemplo de Referencia 7 en lugar del compuesto 2b.

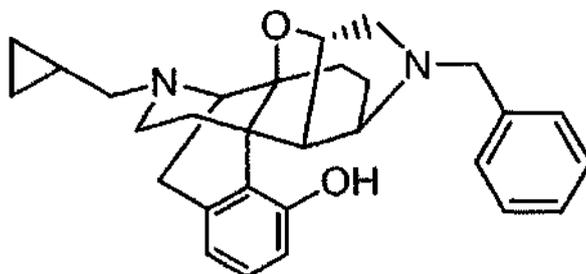
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,00-0,10 (m, 2H), 0,34-0,47 (m, 2H), 0,66-0,81 (m, 2H), 0,98-1,16 (m, 2H), 1,19-1,29 (m, 1H), 1,47-1,60 (m, 1H), 1,63-1,77 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 1H), 2,27 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,86-2,96 (m, 2H), 3,22-3,42 (m, 3H), 4,21 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12-7,37 (m, 5H).

10

(Ejemplo 59)

15 Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-11-ol (66)

[Fórmula 90]



66

20

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 1, el compuesto del título 66 se obtuvo a partir del compuesto 65.

Compuesto 66 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,02-0,18 (m, 2H), 0,41-0,70 (m, 3H), 0,90-1,00 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,56 (dd, J = 7,3, 15,1 Hz, 1H), 1,60-1,87 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 2,9, 11,2 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 5,9, 18,5 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 6,8, 10,7 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 4,90-4,94 (m, 1H), 6,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18-7,38 (m, 5H).

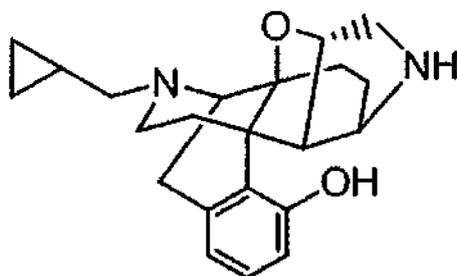
25

(Ejemplo 60)

30

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-11-ol (67)

[Fórmula 91]

**67**

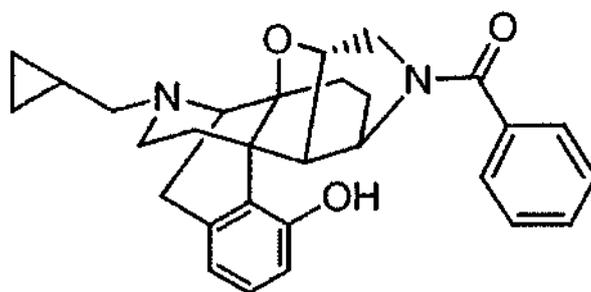
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 4, el compuesto del título 67 se obtuvo a partir del compuesto 66 (la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente usando ácido acético en lugar de etanol).

- 5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,06-0,23 (m, 2H), 0,44-0,63 (m, 2H), 0,80-1,12 (m, 2H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,52-1,70 (m, 1H), 1,71-1,87 (m, 2H), 1,88-2,08 (m, 4H), 2,09-2,20 (m, 1H), 2,30-2,42 (m, 1H), 2,50-2,65 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 1H), 2,80-2,98 (m, 1H), 3,10 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 3,58-3,76 (m, 3H), 4,19 (s a, 1H), 5,05 (s a, 1H), 6,59 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,3 Hz, 1H).

10 **(Ejemplo 61)**

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-11-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (68)

- 15 [Fórmula 92]

**68**

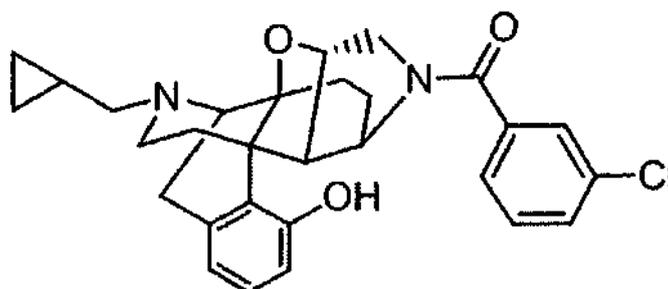
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 33, se obtuvieron el compuesto del título 68 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 67 y cloruro de benzoilo.

- 20 Compuesto 68 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,01-0,18 (m, 2H), 0,40-0,60 (m, 2H), 0,82-1,02 (m, 1H), 1,02-1,18 (m, 1H), 1,39-1,53 (m, 1H), 1,67 (dd, J = 6,8, 14,8 Hz, 0,8H), 1,72-2,01 (m, 3H), 2,03-2,16 (m, 1H), 2,20-2,38 (m, 1H), 2,42-2,73 (m, 2H), 2,91 (dd, J = 6,4, 19,2 Hz, 1H), 3,00-3,20 (m, 1H), 3,43-3,75 (m, 3H), 3,88 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 5,9, 14,1 Hz, 0,2H), 4,18-4,32 (m, 0,2H), 4,91 (t, J = 5,4 Hz, 0,8H), 5,00-5,09 (m, 1H), 6,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,8 Hz, 0,2H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 0,8H), 6,82-6,94 (m, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 0,4H), 7,25-7,29 (m, 0,2H), 7,36-7,54 (m, 4,2H), 7,79-7,84 (m, 0,2H), 8,68 (s a, 1H).
- 25

(Ejemplo 62)

- 30 Síntesis de (3-clorofenil)[(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-11-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il]metanona (69)

[Fórmula 93]

**69**

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 33, se obtuvieron el compuesto del título 69 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 67 y cloruro de 3-clorobenzoilo.

5 Compuesto 69 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,04-0,19 (m, 2H), 0,42-0,61 (m, 2H), 0,85-1,17 (m, 2H), 1,41-1,53 (m, 1H), 1,63 (dd, J = 6,8, 14,6 Hz, 0,8H), 1,68-2,02 (m, 3H), 2,03-2,30 (m, 2H), 2,45-2,72 (m, 2H), 2,92 (dd, J = 5,9, 18,1 Hz, 1H), 3,02-3,20 (m, 1H), 3,52-3,76 (m, 3H), 3,84 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 6,3, 13,7 Hz, 0,2H), 4,20-4,34 (m, 0,2H), 4,94 (t, J = 5,4 Hz, 0,8H), 4,99 (dd, J = 5,4, 8,8 Hz, 0,8H), 5,05 (t, J = 5,4 Hz, 0,2H), 6,56 (d, J = 7,8 Hz, 0,2H), 6,61-6,66 (m, 1,8H), 6,91 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12-7,32 (m, 0,8H), 7,33-7,48 (m, 3,2H).

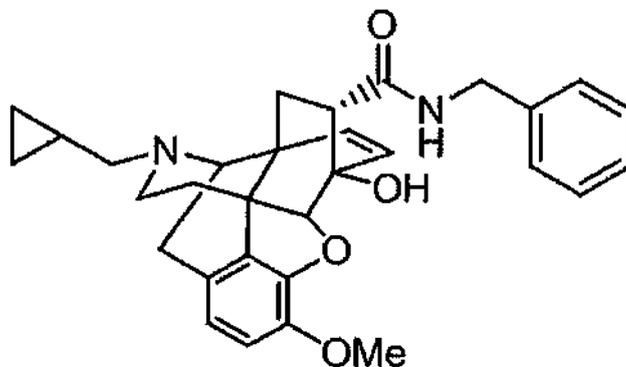
10

(Ejemplo de Referencia 9)

Síntesis de (5R,6R,7S,9R,13S,14R)-N-bencil-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6-hidroxi-3-metoxi-6,14-etenomorfina-7-carboxamida (70)

15

[Fórmula 94]

**70**

20 En una atmósfera de argón, se disolvió (5R,6R,7S,9R,13S,14R)-N-bencil-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,6-dimetoxi-6,14-etenomorfina-7-carboxamida [el compuesto se describe en Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 4133] (402 mg, 0,83 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron a la solución carbonato potásico (276 mg, 2,0 mmol) y yoduro de metilo (61,9 μl, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas con protección de la luz. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción yoduro de metilo (20,6 μl, 0,33 mmol), y la mezcla se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada, la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua destilada, y a continuación con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 70 en forma de un material amorfo de color blanco (379 mg, 92 %).

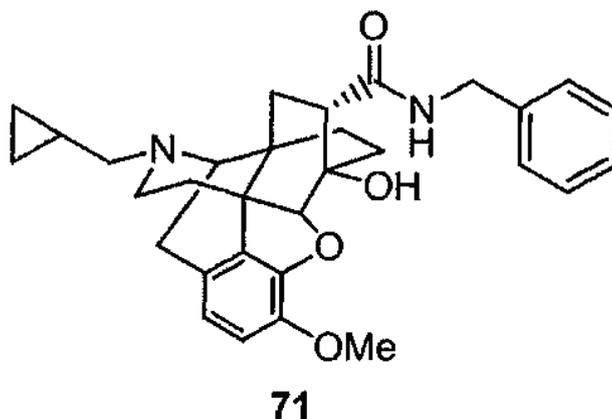
30 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,06-0,21 (m, 2H), 0,43-0,57 (m, 2H), 0,76-0,90 (m, 1H), 1,65 (dd, J = 6,0, 12,9 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 2,4, 13,2 Hz, 1H), 2,00 (dt, J = 5,7, 12,6 Hz, 1H), 2,27-2,48 (m, 4H), 2,57 (dd, J = 6,0, 9,6 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 3,03-3,17 (m, 2H), 3,56 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,69-3,88 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,46-6,56 (m, 2H), 6,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19-7,35 (m, 5H).

(Ejemplo de Referencia 10)

Síntesis de (5R,6R,7S,9R,13S,14R)-N-bencil-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6-hidroxi-3-metoxi-6,14-etanomorfino-7-carboxamida (71)

5

[Fórmula 95]



El compuesto 70 que se preparó en el Ejemplo de Referencia 9 (99,7 mg, 0,20 mmol) se disolvió en metanol (15 ml), se añadió a la solución paladio al 10 %-carbón activado (21,3 mg, 0,020 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 24 horas en una atmósfera de hidrógeno (0,5 MPa). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se concentró, y a continuación el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 71 en forma de un aceite incoloro (89,6 mg, 90 %).

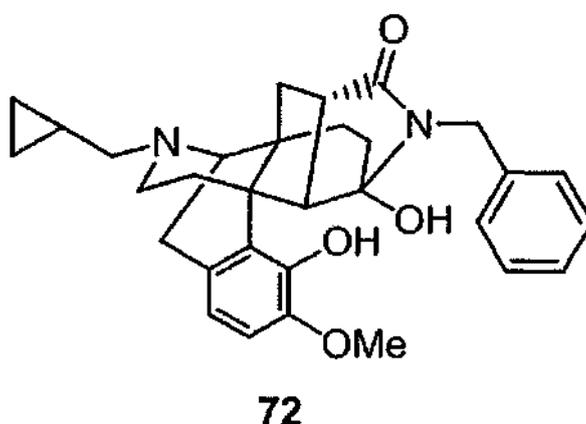
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,05-0,14 (m, 2H), 0,42-0,53 (m, 2H), 0,59-0,86 (m, 2H), 1,22-1,37 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 1H), 2,01-2,40 (m, 6H), 2,46-2,69 (m, 3H), 2,87 (ddd, J = 3,9, 11,4, 13,5 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,53 (t a, J = 5,7 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21-7,34 (m, 5H).

(Ejemplo de Referencia 11)

20

Síntesis de (1S,3aS,5aS,6R,11bS,11cS)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-3a,11-dihidroxi-10-metoxi-1,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-2H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-2-ona (72)

[Fórmula 96]



25

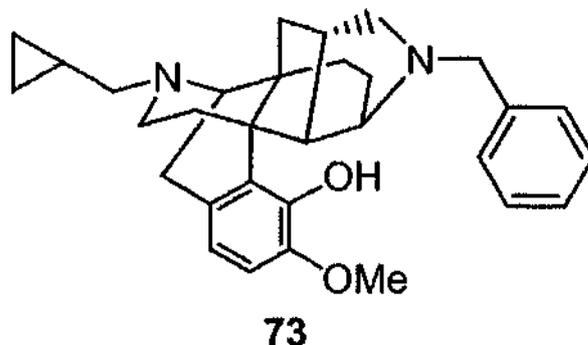
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título 72 (77 %) se obtuvo usando el compuesto 71 que se preparó en el Ejemplo de Referencia 10 en lugar del compuesto 2b.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,02-0,18 (m, 2H), 0,37-0,56 (m, 2H), 0,71-1,07 (m, 3H), 1,20-1,64 (m, 4H), 1,73 (dt, J = 4,8, 12,6 Hz, 1H), 1,88-2,03 (m, 1H), 2,18-2,39 (m, 2H), 2,50-2,67 (m, 1H), 2,92 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,08-3,23 (m, 2H), 3,27-3,44 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,36 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 7,13-7,29 (m, 3H), 7,39 (d, J = 6,9 Hz, 2H).

(Ejemplo 63)

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-11-ol (73)

[Fórmula 97]



5

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 1, se obtuvieron el compuesto del título 73 y el clorhidrato del mismo a partir del compuesto 72.

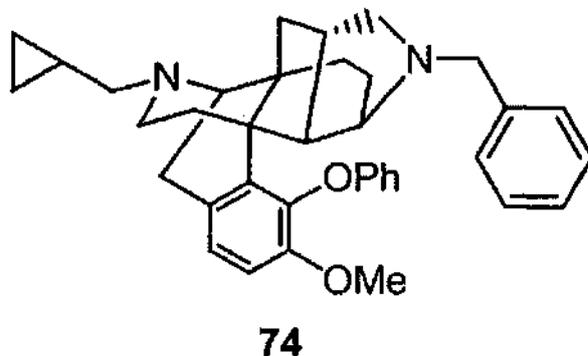
10 Compuesto 73 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,03-0,14 (m, 2H), 0,40-0,50 (m, 2H), 0,66-0,86 (m, 2H), 1,08-1,15 (m, 1H), 1,20-1,35 (m, 2H), 1,49-1,75 (m, 3H), 1,84-2,05 (m, 2H), 2,30 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,49-2,59 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,87-3,00 (m, 3H), 3,01-3,15 (m, 2H), 3,20-3,31 (m, 1H), 3,32-3,45 (m, 1H), 3,60-3,80 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,63 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16-7,40 (m, 5H).

(Ejemplo 64)

15

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-11-fenoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (74)

[Fórmula 98]



20

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 2, el compuesto del título 74 se obtuvo a partir del compuesto 73.

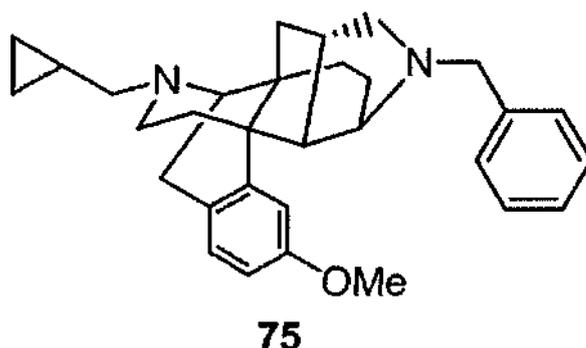
25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,03-0,15 (m, 2H), 0,40-0,51 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 0,96-1,11 (m, 2H), 1,12-1,25 (m, 1H), 1,55-1,78 (m, 3H), 1,99 (dt, J = 3,4, 12,2 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,46 (dd, J = 3,9, 11,2 Hz, 1H), 2,58-2,80 (m, 3H), 2,90-3,24 (m, 6H), 3,55-3,75 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 6,73-6,85 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15-7,34 (m, 7H).

(Ejemplo 65)

30

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (75)

[Fórmula 99]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 3, se obtuvieron el compuesto del título 75 y el clorhidrato del mismo a partir del compuesto 74.

5 Compuesto 75 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,04-0,15 (m, 2H), 0,40-0,52 (m, 2H), 0,57-0,70 (m, 1H), 0,75-0,85 (m, 1H), 1,05-1,19 (m, 2H), 1,23-1,33 (m, 1H), 1,46-1,71 (m, 3H), 1,92-2,04 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,50-2,65 (m, 2H), 2,81-3,05 (m, 4H), 3,06-3,18 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,66 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 2,9, 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18-7,34 (m, 5H).

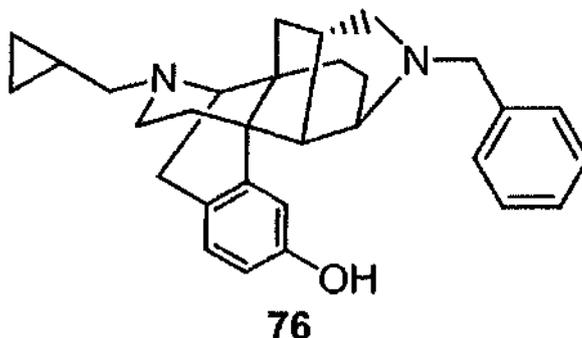
10

(Ejemplo 66)

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (76)

15

[Fórmula 100]



20 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 76 y el clorhidrato del mismo a partir del compuesto 75.

Compuesto 76 (base libre) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,05-0,18 (m, 2H), 0,42-0,54 (m, 2H), 0,67-0,86 (m, 2H), 1,05-1,12 (m, 1H), 1,13-1,17 (m, 1H), 1,36-1,51 (m, 2H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,95 (dt, J = 4,8, 12,4 Hz, 1H), 2,06 (dt, J = 3,4, 12,4 Hz, 1H), 2,33 (dd, J = 13,2, 19,5 Hz, 2H), 2,54 (dd, J = 3,9, 11,2 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 3,9, 9,8 Hz, 1H), 2,79-2,96 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 3H), 3,27 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19-7,34 (m, 5H).

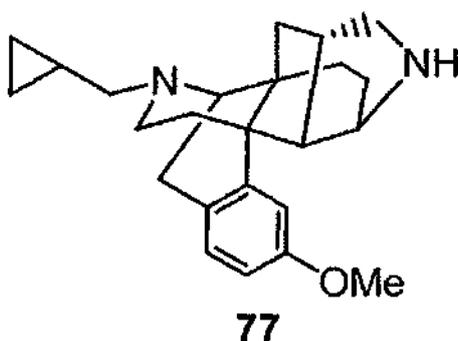
25

(Ejemplo 67)

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (77)

30

[Fórmula 101]



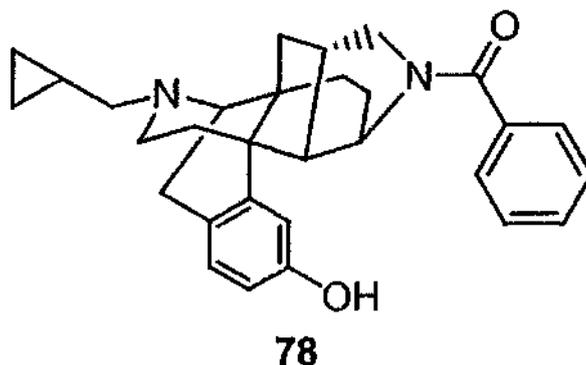
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 4, el compuesto del título 77 se obtuvo a partir del compuesto 75.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,06-0,14 (m, 2H), 0,44-0,52 (m, 2H), 0,75-0,86 (m, 1H), 0,98-1,10 (m, 3H), 1,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,34-1,45 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,86-2,06 (m, 3H), 2,26-2,36 (m, 2H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,70-2,76 (m, 1H), 2,78-3,00 (m, 4H), 3,08 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,30 (dd, J = 7,8, 11,2 Hz, 1H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

10 **(Ejemplo 68)**

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (78)

- 15 [Fórmula 102]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 78 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 77 y cloruro de benzoilo.

- 20 Compuesto 78 (base libre) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,05-0,17 (m, 2H), 0,40-0,53 (m, 2H), 0,72-0,85 (m, 1H), 0,87-1,30 (m, 3H), 1,42-1,85 (m, 2,35H), 1,87-2,15 (m, 2,35H), 2,28-2,40 (m, 2H), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,77-3,10 (m, 3,65H), 3,11-3,22 (m, 1,35H), 3,30-3,39 (m, 1,35H), 3,53-3,73 (m, 1,65H), 4,12-4,23 (m, 0,65H), 4,68 (t, J = 6,3 Hz, 0,65H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 0,35H), 6,50 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,35H), 6,58 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,65H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 0,65H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 0,35H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 0,65H), 7,34-7,45 (m, 5H).

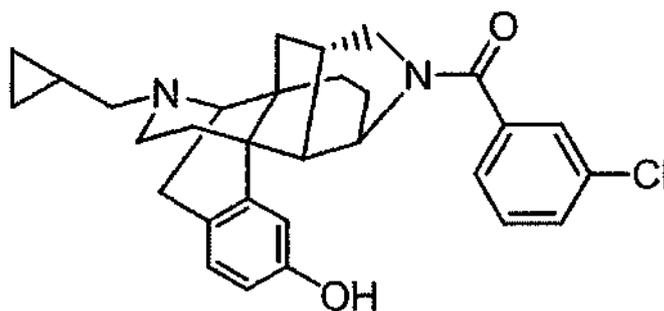
25

(Ejemplo 69)

Síntesis de (3-clorofenil)[(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-il]metanona (79)

30

[Fórmula 103]

**79**

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, se obtuvieron el compuesto del título 79 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 77 y cloruro de 3-clorobenzóilo.

5 Compuesto 79 (base libre) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,08-0,18 (m, 2H), 0,43-0,54 (m, 2H), 0,75-1,32 (m, 4H), 1,45-1,61 (m, 1,35H), 1,67-1,85 (m, 1H), 1,88-2,20 (m, 2,35H), 2,30-2,44 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,80-3,12 (m, 3,65H), 3,13-3,40 (m, 2,7H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 0,65H), 4,12-4,22 (m, 0,65H), 4,67 (t, J = 6,8 Hz, 0,65H), 6,48 (d, J = 2,4 Hz, 0,35H), 6,52 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,35H), 6,60 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,65H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 0,65H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 0,35H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 0,65H), 7,28-7,50 (m, 4H).

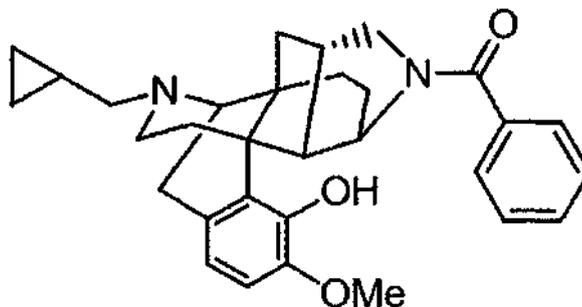
10

(Ejemplo 70)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-11-hidroxi-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (80)

15

[Fórmula 104]

**80**

Usando el compuesto 73 como material de partida, se obtuvieron el compuesto del título 80 y el clorhidrato del mismo de acuerdo con los métodos que se describen en los Ejemplos 4 y 33.

20

Compuesto 80 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,02-0,17 (m, 2H), 0,41-0,52 (m, 2H), 0,73-0,85 (m, 1H), 0,95-1,20 (m, 2H), 1,22-1,72 (m, 2H), 1,73-1,92 (m, 1,7H), 1,92-2,10 (m, 1H), 2,20-2,38 (m, 2H), 2,50-2,62 (m, 1H), 2,82-2,99 (m, 2,7H), 3,00-3,14 (m, 1,3H), 3,29 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,46-3,56 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 0,9H), 3,86 (s, 2,1H), 4,20 (dd, J = 9,3, 12,7 Hz, 0,3H), 4,27 (t, J = 7,3 Hz, 0,3H), 4,80 (dd, J = 5,9, 8,3 Hz, 0,7H), 5,57 (s, 0,3H), 5,69 (s, 0,7H), 6,54-6,70 (m, 2H), 7,30-7,47 (m, 5H).

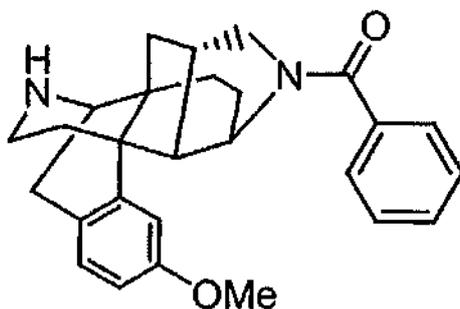
25

(Ejemplo 71)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (81)

30

[Fórmula 105]

**81**

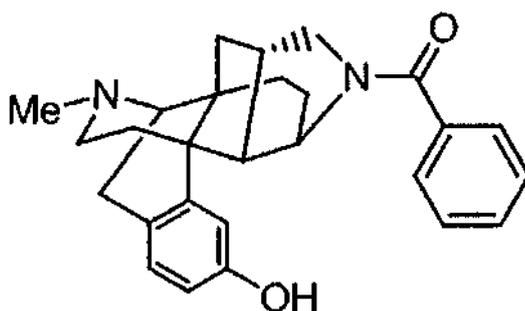
En una atmósfera de argón, se disolvió [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona [O-metil compuesto del compuesto 78] (30,0 mg, 0,064 mmol) en benceno (2,0 ml), se añadió a la solución una solución de 2,2 mol/l de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (118,0 μ l), y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas por calentamiento. La mezcla de reacción se dejó enfriar, a continuación se concentró a presión reducida, y se añadieron etanol (2,0 ml), y clorhidrato de piridina (50,0 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a continuación se añadió al residuo ácido clorhídrico 2 M, y la mezcla se lavó tres veces con dietil éter. La fase acuosa se hizo básica con amoníaco acuoso al 25 %, y se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 81 en forma de un material amorfo de color pardo (14,4 mg, 54 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,75-1,05 (m, 0,7H), 1,06-1,18 (m, 1H), 1,20-1,35 (m, 1H), 1,40-1,70 (m, 2H), 1,70-1,95 (m, 2H), 1,86 (s, 1H), 2,58-2,76 (m, 2H), 2,80-3,08 (m, 4H), 3,10-3,23 (m, 1,3H), 3,35-3,60 (m, 1,7H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,68 (s, 0,9H), 3,78 (s, 2,1H), 4,17 (t, J = 6,3 Hz, 0,3H), 4,28 (dd, J = 9,3, 12,7 Hz, 0,3H), 4,80 (t, J = 6,3 Hz, 0,7H), 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 0,3H), 6,64 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 0,3H), 6,70-6,78 (m, 1,4H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,31-7,47 (m, 5H).

20 (Ejemplo 72)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hidroxi-14-metil-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (82)

25 [Fórmula 106]

**82**

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 8, se obtuvieron el compuesto del título 82 y el clorhidrato del mismo a partir del compuesto 81.

30 Compuesto 82 (base libre) RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,75-1,05 (m, 1H), 1,05-1,35 (m, 3H), 1,44-1,64 (m, 1,6H), 1,65-1,85 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,33 (s, 1,2H), 2,35 (s, 1,8H), 2,38-2,44 (m, 1H), 2,80-3,25 (m, 5,8H), 3,58 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,62-3,72 (m, 0,6H), 4,15-4,24 (m, 0,6H), 4,69 (t, J = 7,3 Hz, 0,4H), 6,46 (d, J = 2,9 Hz, 0,4H), 6,52 (dd, J = 2,9, 8,3 Hz, 0,4H), 6,62 (dd, J = 2,9, 8,3 Hz, 0,6H), 6,69 (d, J = 2,9 Hz, 0,6H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 0,4H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 0,6H), 7,35-7,45 (m, 5H).

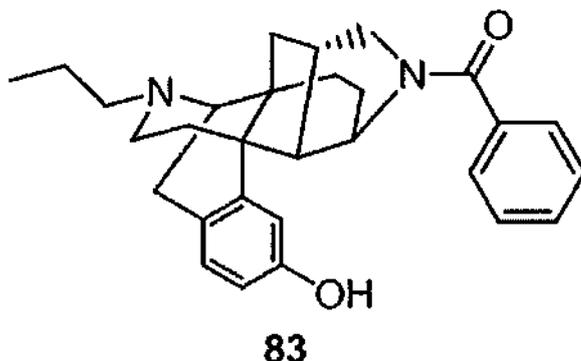
35

(Ejemplo 73)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-10-hidroxi-14-propil-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-

1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (83)

[Fórmula 107]



5

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 10, se obtuvieron el compuesto del título 83 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 81 y bromuro de propilo.

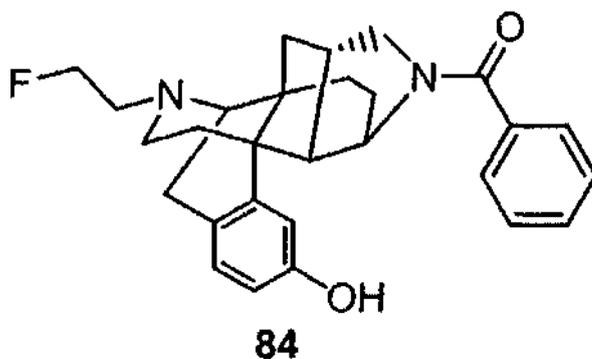
Compuesto 83 (base libre) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,75-1,05 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,05-1,30 (m, 3H), 1,40-1,60 (m, 3,6H), 1,65-1,83 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,33-2,55 (m, 3H), 2,80-3,20 (m, 5,8H), 3,58 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,62-3,75 (m, 0,6H), 4,14-4,24 (m, 0,6H), 4,68 (t, J = 6,8 Hz, 0,4H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 0,4H), 6,51 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,4H), 6,60 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,6H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 0,6H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 0,4H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 0,6H), 7,34-7,46 (m, 5H).

15

(Ejemplo 74)

Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(2-fluoroetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (84)

[Fórmula 108]



20

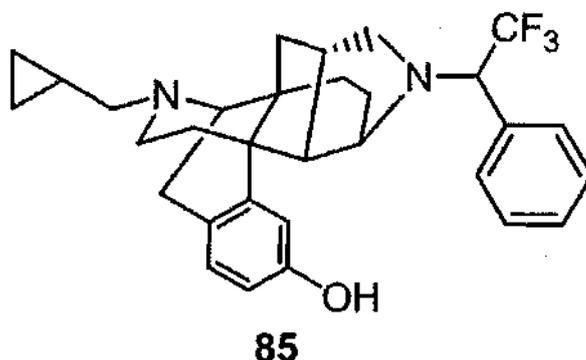
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 10, se obtuvieron el compuesto del título 84 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 81 y 1-bromo-2-fluoroetano.

Compuesto 84 (base libre) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,75-1,05 (m, 1H), 1,05-1,35 (m, 3H), 1,42-1,60 (m, 1,6H), 1,62-1,82 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 1H), 2,14-2,28 (m, 1H), 2,50 (dd, J = 4,9, 11,7 Hz, 1H), 2,56-2,88 (m, 2H), 2,90-3,20 (m, 5H), 3,35-3,39 (m, 1,8H), 3,59 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,62-3,72 (m, 0,6H), 4,15-4,25 (m, 0,6H), 4,46 (dt, J = 4,9, 47,8 Hz, 2H), 4,68 (t, J = 6,3 Hz, 0,4H), 6,46 (d, J = 2,9 Hz, 0,4H), 6,52 (dd, J = 2,9, 8,3 Hz, 0,4H), 6,60 (dd, J = 2,9, 8,3 Hz, 0,6H), 6,68 (d, J = 2,9 Hz, 0,6H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 0,4H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 0,6H), 7,34-7,46 (m, 5H).

30 **(Ejemplo 75)**

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (85)

35 [Fórmula 109]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 58, se obtuvieron el compuesto del título 85 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 77 y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoro-1-feniletilo.

Compuesto 85 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,05-0,19 (m, 2H), 0,40-0,55 (m, 2H), 0,56-0,90 (m, 2H), 1,00-1,42 (m, 5H), 1,52-1,70 (m, 1,5H), 1,85-2,10 (m, 2H), 2,22-2,42 (m, 1,5H), 2,45-2,65 (m, 1,5H), 2,76-2,94 (m, 4H), 3,00-3,25 (m, 3H), 3,62-3,70 (m, 0,5H), 4,13 (c, J = 8,3 Hz, 0,5H), 4,21 (c, J = 8,3 Hz, 0,5H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 6,55 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,5H), 6,61 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,5H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 0,5H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 0,5H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 0,5H), 7,30-7,46 (m, 5H).

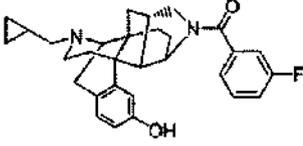
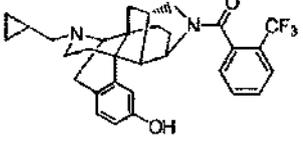
(Ejemplos 76 a 88)

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, los compuestos de los Ejemplos 76 a 88 (las bases libres y los clorhidratos de los mismos) se obtuvieron usando el compuesto 77.

[Tabla 1]

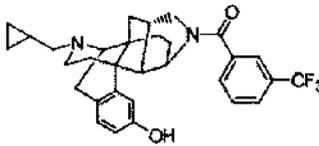
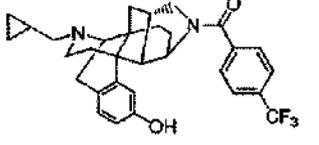
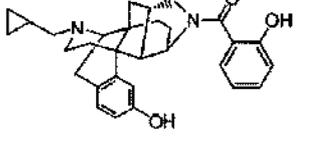
Tabla 1

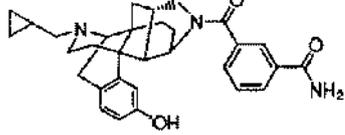
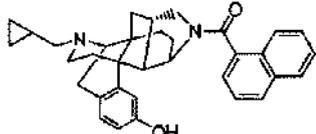
	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H
Ejemplo 76	86		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2,3H), 0,85-1,00 (m, 0,7H), 1,05-1,20 (m, 1,3H), 1,50-1,60 (m, 1,7H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 0,3H), 1,90-2,00 (m, 0,7H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,10-3,75 (m, 8H), 4,10-4,25 (m, 1,3H), 4,68 (dd, J = 5,9, 8,8 Hz, 0,7H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,63 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,30-7,55 (m, 4H).
Ejemplo 77	87		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,70-1,05 (m, 3H), 1,05-1,25 (m, 1H), 1,45-2,05 (m, 5H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,10-3,55 (m, 6H), 3,60-3,65 (m, 1,2H), 3,65-3,80 (m, 0,8H), 4,10-4,30 (m, 1,2H), 4,70-4,85 (m, 0,8H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,65 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,2H), 6,73 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,8H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 0,8 H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 0,2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 0,8H), 7,38-7,50 (m, 4H).
Ejemplo 78	88		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-1,05 (m, 2,6H), 1,05-1,20 (m, 1,4H), 1,45-2,00 (m, 5H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,70-2,83 (m, 1H), 2,83-3,00 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,10-3,60 (m, 7H), 3,60-3,80 (m, 1H), 4,00-4,30 (m, 1,3H), 4,65-4,80 (m, 0,7H), 6,58 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,64 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,73 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,15-7,55 (m, 4H).

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H
Ejemplo 79	89		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 0,90-1,05 (m, 0,8H), 1,05-1,25 (m, 1,4H), 1,50-2,00 (m, 5H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,70-2,86 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 3,10-3,60 (m, 5H), 3,60-3,70 (m, 1,3H), 3,70-3,80 (m, 0,7H), 4,10-4,30 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 0,7H), 4,80-5,10 (m, 0,3H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,65 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 8,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,15-7,35 (m, 2,8H), 7,40-7,75 (m, 1,2H).
Ejemplo 80	90		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,55 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 0,85-1,00 (m, 1H), 1,05-1,20 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 4H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,70-2,96 (m, 2H), 2,96-3,08 (m, 1H), 3,08-3,70 (m, 8H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 6,62 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,8H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 0,2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 0,8H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58-7,68 (m, 1H), 7,74 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

[Tabla 2]

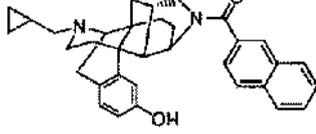
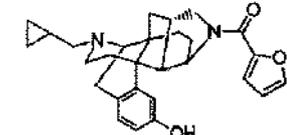
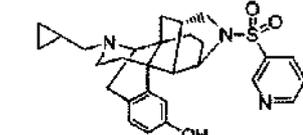
Tabla 2

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H
Ejemplo 81	91		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-1,05 (m, 2,4H), 1,05-1,25 (m, 1,6H), 1,45-2,00 (m, 5H), 2,00-2,25 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,10-3,60 (m, 6H), 3,60-3,85 (m, 1,8H), 4,10-4,35 (m, 1,2H), 4,50-4,70 (m, 0,8H), 4,70-4,80 (m, 0,2H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,64 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,2H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,8H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 0,2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 0,8H), 7,60-7,82 (m, 4H).
Ejemplo 82	92		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-1,05 (m, 2,6H), 1,05-1,25 (m, 1,4H), 1,45-2,00 (m, 5H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,65-3,10 (m, 3H), 3,10-3,60 (m, 6H), 3,60-3,80 (m, 1,7H), 4,05-4,30 (m, 1,3H), 4,50-4,65 (m, 0,7H), 4,70-4,80 (m, 0,3H), 6,58 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,64 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,73 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 0,6H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1,4H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 0,6H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1,4H).
Ejemplo 83	93		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,60-0,85 (m, 2,2H), 0,85-1,00 (m, 0,8H), 1,00-1,25 (m, 1H), 1,45-2,00 (m, 5H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,85-2,98 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 3,10-3,80 (m, 8H), 4,10-4,25 (m, 1,2H), 4,64-4,70 (m, 0,8H), 6,59 (s, 0,2H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 0,2H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 0,8H), 6,77 (s, 0,8H), 6,80-7,00 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 3H).

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H
Ejemplo 84	94		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,55 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2,3H), 0,90-1,08 (m, 0,7H), 1,08-1,25 (m, 1H), 1,45-1,70 (m, 3H), 1,70-1,85 (m, 1,3H), 1,85-2,00 (m, 0,7H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,70-2,96 (m, 2H), 2,96-3,10 (m, 1H), 3,10-3,60 (m, 7H), 3,60-3,85 (m, 1,7H), 4,10-4,30 (m, 1,3H), 6,58 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,63 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,50-7,70 (m, 2H), 7,85-8,00 (m, 2H).
Ejemplo 85	95		(Base libre, CDCl ₃) δ 0,02-0,13 (m, 2H), 0,38-0,51 (m, 2H), 0,70-0,84 (m, 1H), 0,99-1,17 (m, 3H), 1,38-1,63 (m, 1,2H), 1,74-1,95 (m, 3H), 1,97-2,09 (m, 0,8H), 2,20-2,37 (m, 2H), 2,43-2,58 (m, 1H), 2,67-3,43 (m, 7H), 3,48 (dd, J = 8,3, 11,2 Hz, 0,8H), 3,77-3,95 (m, 0,4H), 4,25-4,37 (m, 0,2H), 4,86-4,97 (m, 0,8H), 6,22-6,32 (m, 0,2H), 6,40 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,2H), 6,62 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,8H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 0,2H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 0,8H), 7,30-7,61 (m, 4H), 7,75-7,97 (m, 3H).

[Tabla 3]

Tabla 3

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H
Ejemplo 86	96		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,43-0,58 (m, 2H), 0,69-0,94 (m, 2,3H), 0,95-1,36 (m, 2H), 1,45-2,00 (m, 4,7H), 2,07-2,23 (m, 1H), 2,67-2,88 (m, 1H), 2,88-3,10 (m, 1,7H), 3,11-3,57 (m, 6,9H), 3,68-3,88 (m, 1,7H), 4,11-4,23 (m, 1H), 4,27-4,38 (m, 0,7H), 6,52-6,62 (m, 0,6H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 0,7H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 0,3H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 0,7H), 7,45-7,62 (m, 3H), 7,85-8,05 (m, 4H).
Ejemplo 87	97		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,55 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2,3H), 0,85-1,00 (m, 0,7H), 1,00-1,25 (m, 0,7H), 1,25-1,40 (m, 0,3H), 1,40-1,80 (m, 4H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,88-3,10 (m, 2H), 3,10-3,55 (m, 5,7H), 3,72 (d, J = 12,2 Hz, 0,3H), 4,10-4,22 (m, 2,3H), 4,28 (dd, J = 7,8, 12,2 Hz, 0,7H), 4,70-5,05 (m, 1H), 6,55 (s, 0,3H), 6,61 (s, 0,7H), 6,60-6,70 (m, 2H), 7,00-7,20 (m, 2H), 7,64 (s, 0,3H), 7,72 (s, 0,7H).
Ejemplo 88	98		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,42-0,54 (m, 2H), 0,70-0,86 (m, 2H), 0,88-1,02 (m, 1H), 1,06-1,18 (m, 1H), 1,38-1,48 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 1H), 2,66-2,80 (m, 1H), 2,80-2,96 (m, 2H), 2,97-3,55 (m, 7H), 3,55-3,68 (m, 1H), 4,02-4,20 (m, 2H), 6,59 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72-7,84 (m, 1H), 8,34-8,44 (m, 1H), 8,82-8,96 (m, 1H), 9,00-9,14 (m, 1H).

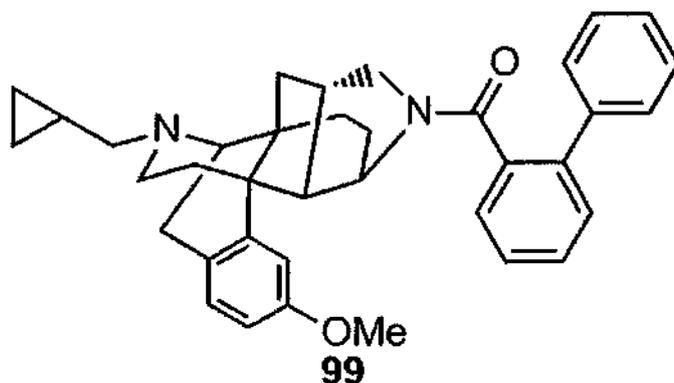
5

(Ejemplo 89)

[(1,1'-Bifenil]-2-il)[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]metanona (100)

(1) Síntesis de ([1,1'-bifenil]-2-il)[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]metanona (99)

[Fórmula 110]



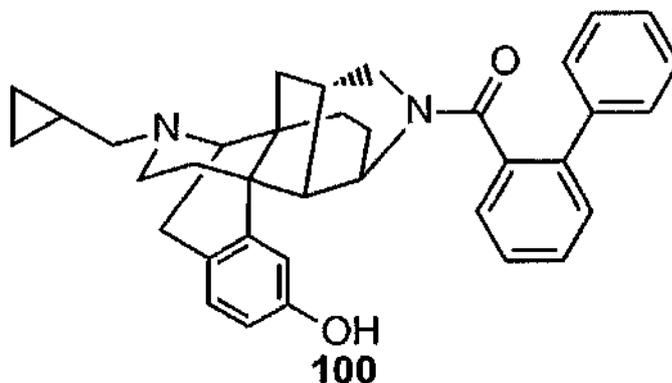
5

En una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto 77 (20 mg, 0,055 mmol) en DMF (1 ml), se añadió a la solución ácido 2-fenilbenzoico (22 mg, 0,11 mmol), diisopropiletilamina (37 μ l, 0,22 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (63 mg, 0,17 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua, y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 99 (30 mg, 100 %).

10

(2) Síntesis de ([1,1'-bifenil]-2-il)[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]metanona (100)

[Fórmula 111]



20

Usando el compuesto 99 que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente, el compuesto del título 100 y el clorhidrato del mismo (13 mg, 57 %) se obtuvieron de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6.

Compuesto 100 (clorhidrato) RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,40-0,60 (m, 3H), 0,60-0,85 (m, 3H), 1,05-1,20 (m, 1H), 1,20-1,35 (m, 1H), 1,35-1,80 (m, 3H), 1,80-2,05 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,80-3,60 (m, 9H), 3,90-4,00 (m, 0,7H), 4,04 (d, J = 6,3 Hz, 0,3H), 4,50-4,65 (m, 0,7H), 4,80-5,20 (m, 0,3H), 6,32 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,60-6,75 (m, 1,7H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,35-7,65 (m, 9H).

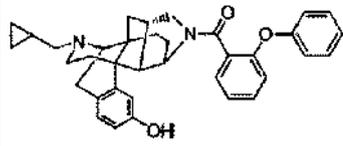
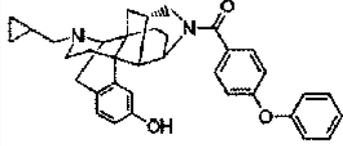
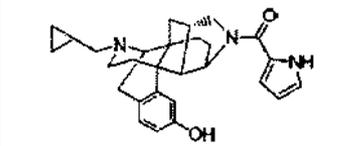
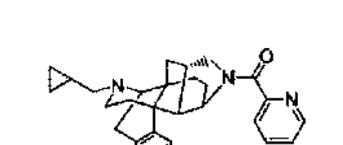
25

(Ejemplos 90 a 98)

Usando el compuesto 77, los compuestos de los Ejemplos 90 a 98 (las bases libres y los clorhidratos de los mismos) se obtuvieron de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 89.

[Tabla 4]

Tabla 4

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H
Ejemplo 90	101		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,43-0,57 (m, 2H), 0,75-0,35 (m, 3H), 1,03-1,25 (m, 1H), 1,36-1,73 (m, 4H), 1,73-1,38 (m, 1H), 2,04-2,19 (m, 1H), 2,68-2,83 (m, 1H), 2,88-3,50 (m, 8H), 3,56-3,66 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 1H), 4,06-4,16 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 0,2H), 4,55-4,63 (m, 0,8H), 6,57-6,60 (m, 0,2H), 6,64-6,76 (m, 1,8H), 6,86-7,50 (m, 10H).
Ejemplo 91	102		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,55 (m, 2H), 0,70-0,82 (m, 2H), 0,83-1,07 (m, 1H), 1,07-1,27 (m, 1H), 1,47-1,97 (m, 5H), 2,06-2,22 (m, 1H), 2,71-2,85 (m, 1H), 2,86-2,97 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 7,8, 13,2 Hz, 1H), 3,10-3,55 (m, 7H), 3,62-3,87 (m, 1,7H), 4,10-4,35 (m, 1,3H), 6,59-6,82 (m, 2H), 6,95-7,23 (m, 6H), 7,34-7,57 (m, 4H).
Ejemplo 92	103		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,55 (m, 2H), 0,70-0,84 (m, 2H), 0,84-1,00 (m, 0,7H), 1,00-1,20 (m, 1,3H), 1,45-1,75 (m, 4H), 1,75-2,00 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,76-2,90 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,10-3,60 (m, 7H), 3,60-3,70 (m, 0,3H), 3,90-4,04 (m, 0,7H), 4,14-4,26 (m, 2H), 6,20-6,30 (m, 1H), 6,70-6,85 (m, 3H), 6,90-7,00 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,9 (s a, 1H).
Ejemplo 93	104		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,55 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 0,85-1,05 (m, 1,3H), 1,05-1,25 (m, 1,7H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1,3H), 2,90-3,10 (m, 2,7H), 3,10-3,60 (m, 5H), 3,75 (d, J = 13,7 Hz, 0,3H), 3,90-4,00 (m, 1,7H), 4,10-4,30 (m, 1,7H), 4,65-4,75 (m, 0,3H), 6,60-6,70 (m, 0,6H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,65-7,75 (m, 0,3H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 0,7H), 8,03-8,10 (m, 0,3H), 8,20-8,30 (m, 0,7H), 8,61 (d, J = 4,9 Hz, 0,3H), 8,73 (d, J = 4,9 Hz, 0,7H).
Ejemplo 94	105		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 0,90-1,10 (m, 1H), 1,10-1,20 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 0,3H), 1,50-1,60 (m, 0,7H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 1,3H), 1,90-2,00 (m, 0,7H), 2,10-2,15 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,10-3,60 (m, 7H), 3,79 (d, J = 13,7 Hz, 0,7H), 4,00-4,15 (m, 1,3H), 4,17 (dd, J = 6,3, 13,7 Hz, 0,7H), 4,32 (dd, J = 8,3, 13,4 Hz, 0,3H), 6,60-6,66 (m, 0,6H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,69 (t, J = 7,3 Hz, 0,3H), 7,76 (t, J = 7,3 Hz, 0,7H), 7,80-7,96 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 8,59 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 8,62 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H).

[Tabla 5]

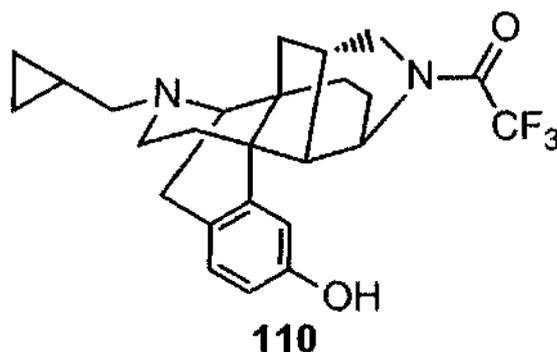
Tabla 5

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H
Ejemplo 95	106		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,55 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 2,7H), 1,10-1,75 (m, 5,3H), 1,75-2,00 (m, 1H), 2,00-2,25 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,85-3,10 (m, 1,7H), 3,10-3,60 (m, 8,3H), 3,72 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 7,8, 11,2 Hz, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,15 (t, J = 5,8 Hz, 0,3H), 4,51 (t, J = 5,8 Hz, 0,7H), 6,70-6,80 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 1H).
Ejemplo 96	107		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,55 (m, 2H), 0,70-0,95 (m, 3H), 1,05-1,70 (m, 10H), 1,80-1,95 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,18-3,60 (m, 4H), 3,89 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,15-4,20 (m, 2H), 4,50 (dd, J = 6,5, 8,8 Hz, 1H), 6,65-6,80 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H).
Ejemplo 97	108		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,55 (m, 2H), 0,70-1,00 (m, 2,7H), 1,00-1,75 (m, 5,6H), 1,75-2,00 (m, 0,7H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,40-2,65 (m, 4H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,10-3,60 (m, 6H), 3,69 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 0,3H), 4,30-4,45 (m, 0,7H), 6,70-6,80 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 1H).
Ejemplo 98	109		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,80-1,45 (m, 6H), 1,45-2,20 (m, 5H), 2,80-3,05 (m, 1,7H), 3,05-3,80 (m, 8,3H), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 0,7H), 4,70-4,80 (m, 0,3H), 6,55-6,60 (m, 0,3H), 6,60-6,70 (m, 0,3H), 6,70-6,85 (m, 1,4H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,35-7,50 (m, 5H).

5 (Ejemplo 99)

Síntesis de 1-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]-2,2,2-trifluoroetana (110)

10 [Fórmula 112]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 5, las reacciones y los tratamientos se llevaron a cabo usando el compuesto 77 y anhídrido trifluoroacético, y a continuación de acuerdo con el método que se describe en

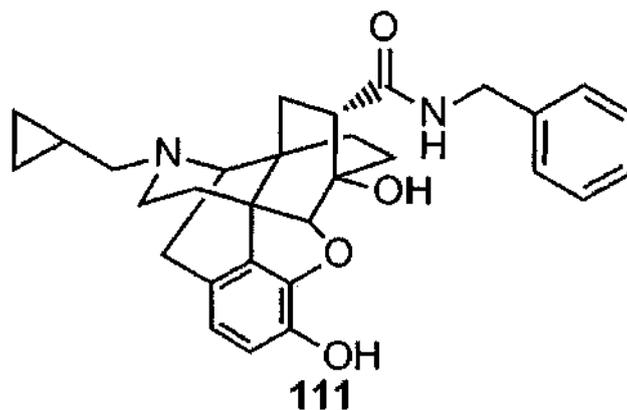
el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 110 y el clorhidrato del mismo.

Compuesto 110 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,45-0,58 (m, 2H), 0,70-0,95 (m, 3H), 1,10-1,35 (m, 2H), 1,45 (dd, J = 7,3, 15,1 Hz, 1H), 1,50-1,70 (m, 3H), 1,80-1,95 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 2H), 3,15-3,62 (m, 5,2H), 3,86 (d, J = 11,7 Hz, 0,8H), 4,05-4,13 (m, 1H), 4,18 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,48-4,60 (m, 1H), 6,70-6,76 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

(Ejemplo de Referencia 12)

Síntesis de (4R,6S,7R,12bS)-N-bencil-3-(ciclopropilmetil)-7,9-dihidroxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-6-carboxamida (111)

[Fórmula 113]



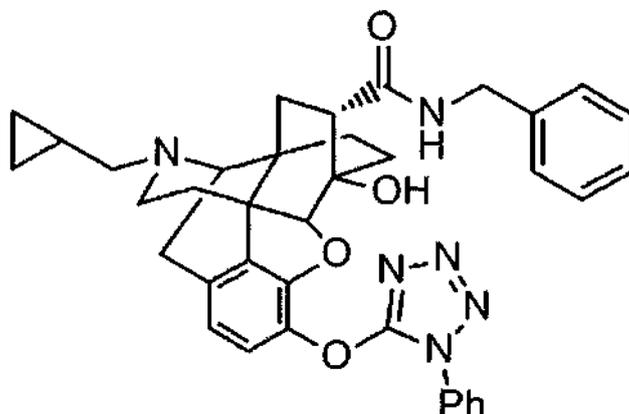
15 Usando el compuesto 71 que se preparó en el Ejemplo de Referencia 10 (2,03 g, 4,11 mmol), se obtuvo el compuesto del título 111 (2 g, 100 %) de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6.

Compuesto 111 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,05-0,20 (m, 2H), 0,40-0,60 (m, 2H), 0,63-0,85 (m, 2H), 1,20-1,45 (m, 2H), 1,60-1,90 (m, 2H), 1,92-2,10 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 4H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 1H), 2,95 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,95 (s a, 1H), 4,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 5,4, 14,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 5,4, 14,6 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23-7,35 (m, 5H).

(Ejemplo de Referencia 13)

25 Síntesis de (4R,6S,7R,12bS)-N-bencil-3-(ciclopropilmetil)-7-hidroxi-9-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)oxi]-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-6-carboxamida (112)

[Fórmula 114]



30

En una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto 111 (2 g, 4,11 mmol) en DMF (40 ml), se añadieron a la

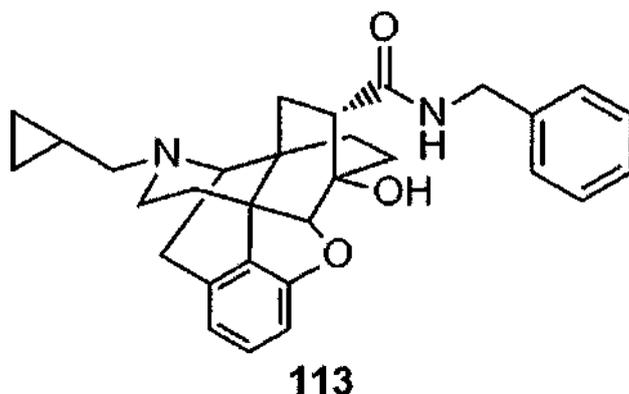
solución 5-cloro-1-fenil-1H-tetrazol (891 mg, 4,93 mmol) y carbonato potásico (1,42 g, 10,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua, y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en

5 columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 112 (2,5 g, 96 %).
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,05-0,15 (m, 2H), 0,45-0,55 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 2H), 1,25-1,40 (m, 1H), 1,40-1,55 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 4H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,68 (dd, J = 4,9, 11,7 Hz, 1H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,05 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 4,46 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78-7,00 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,50 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 7,3 Hz, 2H).

(Ejemplo de Referencia 14)

15 Síntesis de (4R,6S,7R,12bS)-N-bencil-3-(ciclopropilmetil)-7-hidroxi-1,2,3,4,5,6,7,7a-octahidro-4a,7-etano-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-6-carboxamida (113)

[Fórmula 115]



20 En una atmósfera de argón, el compuesto 112 (2,33 g, 3,69 mmol) se disolvió en etanol (20 ml), benceno (36 ml), y agua (10 ml), se añadieron a la solución paladio al 10 %-carbono (2,3 g), e hidrazina acuosa (64 % v/v, 25 ml), y la mezcla se agitó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de Celíte. La fase orgánica se lavó con agua, y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 113 (650 mg, 37 %).

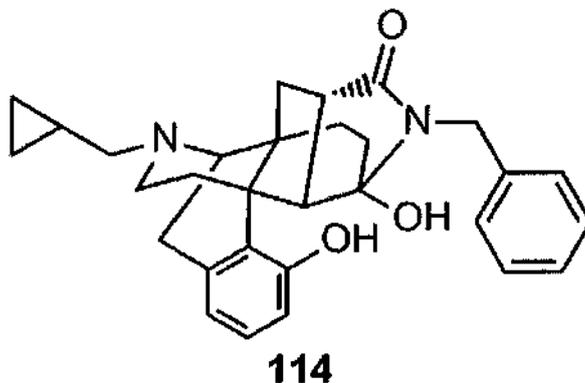
25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,06-0,14 (m, 2H), 0,44-0,52 (m, 2H), 0,58-0,70 (m, 1H), 0,80-0,92 (m, 3H), 1,60-1,85 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,04 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,20 (s a, 1H), 4,40-4,60 (m, 2H), 6,44 (s a, 1H), 6,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H).

30

(Ejemplo de Referencia 15)

35 Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-3a,11-dihidroxi-3,3a,4,5,6,7-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-2(11cH)-ona (114)

[Fórmula 116]



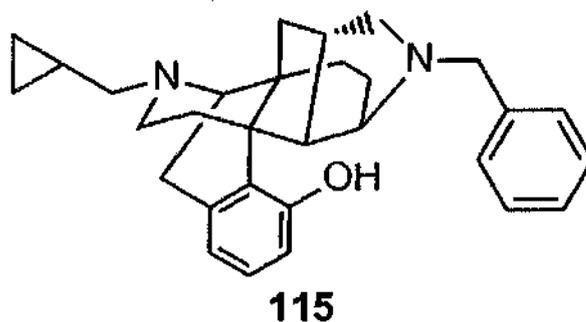
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título 114 (79 mg, 80 %) se obtuvo usando el compuesto 113 (97 mg, 0,21 mmol).

- 5 Compuesto 100 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,05-0,15 (m, 2H), 0,40-0,55 (m, 2H), 0,75-1,05 (m, 3H), 1,20-1,80 (m, 7H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,25-3,45 (m, 2H), 4,35 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10-7,40 (m, 5H).

10 **(Ejemplo 100)**

Síntesis de (1S,5aS,6R,11bS)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-11-ol (115)

15 [Fórmula 117]



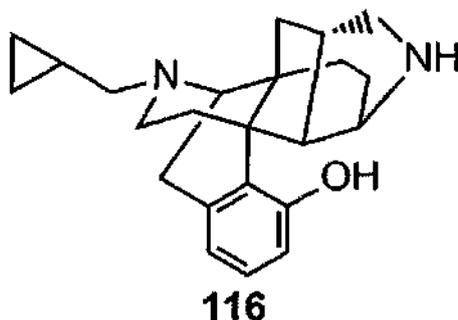
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 1, el compuesto del título 115 y el clorhidrato del mismo (19 mg, 100 %) se obtuvieron usando el compuesto 114 (17 mg, 0,037 mmol).

- 20 Compuesto 115 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 1,10-1,50 (m, 2H), 1,50-1,90 (m, 3H), 1,90-2,20 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,10-3,60 (m, 5H), 3,60-3,75 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 1H), 3,90-4,10 (m, 2H), 4,10-4,25 (m, 1H), 4,30-4,45 (m, 2H), 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75-6,85 (m, 1H), 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40-7,60 (m, 5H).

25 **(Ejemplo 101)**

Síntesis de (1S,5aS,6R,11bS)-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-11-ol (116)

30 [Fórmula 118]



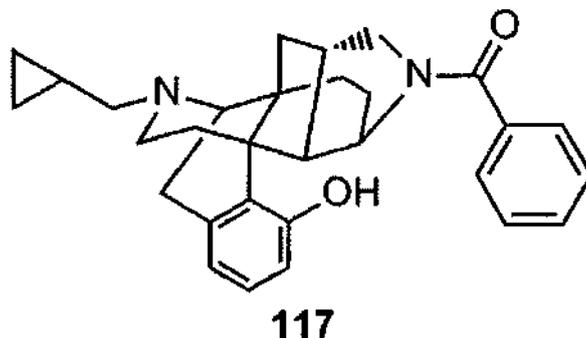
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 4, el compuesto del título 116 (170 mg, 97 %) se obtuvo usando el compuesto 115 (220 mg, 0,50 mmol).

- 5 Compuesto 116 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,05-0,15 (m, 2H), 0,40-0,50 (m, 2H), 0,75-0,85 (m, 1H), 1,00-1,10 (m, 2H), 1,20-1,50 (m, 3H), 1,70-1,90 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 3H), 3,00-3,20 (m, 3H), 3,45-3,60 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 1H), 6,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

10 **(Ejemplo 102)**

Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bS)-14-(ciclopropilmetil)-11-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (117)

- 15 [Fórmula 119]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 33, el compuesto del título 117 y el clorhidrato del mismo (8 mg, 23 %) se obtuvieron usando el compuesto 116 (25 mg, 0,071 mmol) y cloruro de benzoilo (10 μl, 0,086 mmol).

- 20 Compuesto 117 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,45-0,55 (m, 2H), 0,70-1,25 (m, 5H), 1,50-2,15 (m, 5H), 2,70-2,85 (m, 2H), 2,95-3,15 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,25-3,55 (m, 1H), 3,55-3,80 (m, 4H), 4,10-4,40 (m, 2H), 6,57 (d, J = 7,8 Hz, 0,4H), 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,8 Hz, 0,6H), 7,00 (t, J = 7,8 Hz, 0,4H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 0,6H), 7,34-7,44 (m, 5H).

25

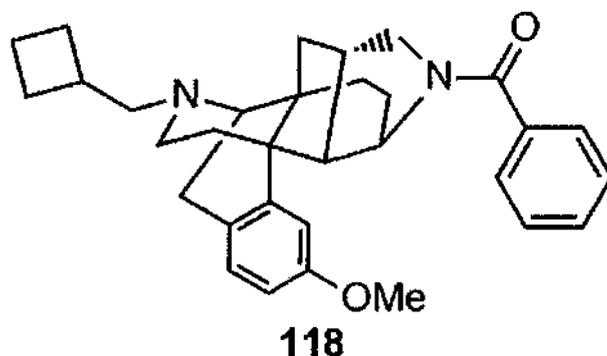
(Ejemplo 103)

[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(Ciclobutilmetil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (119)

30

(1) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclobutilmetil)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (118)

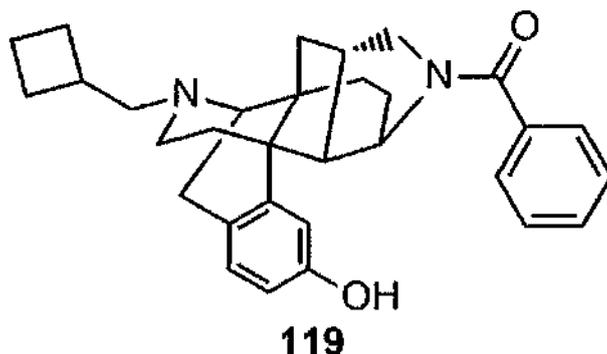
[Fórmula 120]



En una atmósfera de argón, el compuesto 81 (30 mg, 0,072 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1 ml), se añadieron a la solución éster de ciclobutilmetilo de ácido tolueno-4-sulfónico (116 mg, 0,48 mmol), yoduro sódico (86 mg, 0,58 mmol) y carbonato potásico (100 mg, 0,29 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró para dar un producto en bruto del compuesto del título 118.

- 10 (2) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclobutilmetil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (119)

[Fórmula 121]



- 15 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, el compuesto del título 119 y el clorhidrato del mismo (1,3 mg, 4 %) se obtuvieron usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

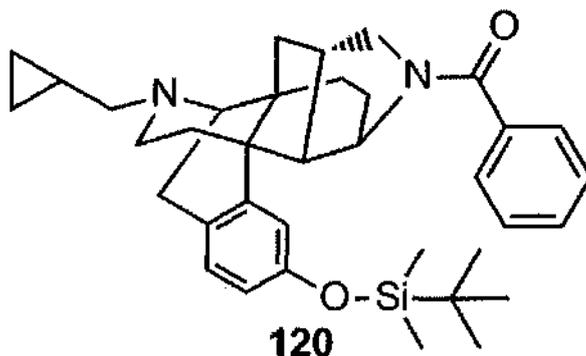
20 Compuesto 119 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,75-1,05 (m, 1,4H), 1,05-1,25 (m, 0,6H), 1,45-2,35 (m, 12H), 2,70-2,90 (m, 3H), 3,00-3,55 (m, 5,3H), 3,55-3,85 (m, 2,7H), 4,15-4,35 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 0,3H), 4,70-4,80 (m, 0,7H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,64 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,73 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,36-7,50 (m, 5H).

(Ejemplo 104)

- 25 [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(3-Fluoropropil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (123)

- 30 (1) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-[(t-butildimetilsilil)oxi]-14-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (120)

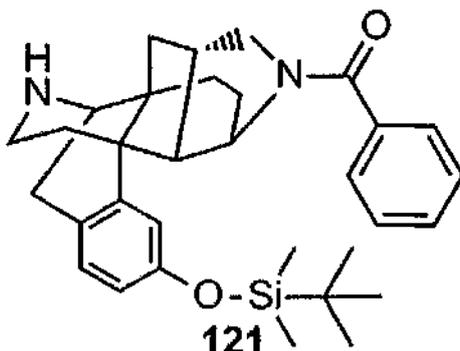
[Fórmula 122]



En una atmósfera de argón, el compuesto 78 (220 mg, 0,48 mmol) se disolvió en DMF (5 ml), se añadieron a la solución imidazol (327 mg, 4,80 mmol) y t-butildimetilclorosilano (723 mg, 4,80 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 120 en forma de un material amorfo de color blanco (250 mg, 92 %).

- 10 (2) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-[(t-butildimetilsilil)oxi]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (121)

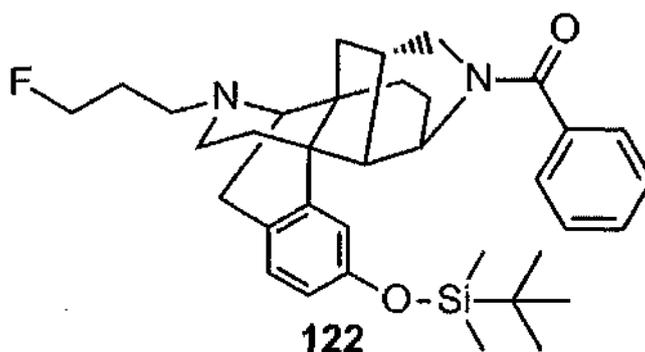
[Fórmula 123]



- 15 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 71, el compuesto del título 121 se obtuvo en forma de un material amorfo de color blanco (50 mg, 23 %) usando el compuesto 120 (250 mg, 0,44 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

- 20 (3) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-[(t-butildimetilsilil)oxi]-14-(3-fluoropropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (122)

[Fórmula 124]

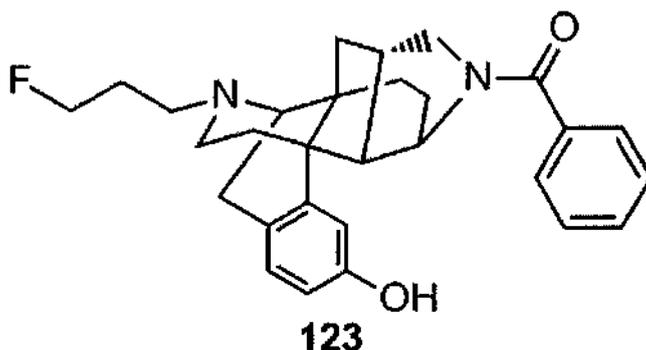


- 25 En una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto 121 (30 mg, 0,058 mmol) que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente en acetonitrilo (0,5 ml), se añadieron a la solución éster de 3-fluoropropilo de ácido

tolueno-4-sulfónico (54 mg, 0,23 mmol), yoduro sódico (35 mg, 0,23 mmol) y carbonato potásico (40 mg, 0,29 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 122.

- 5 (4) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(3-fluoropropil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (123)

[Fórmula 125]



10 En una atmósfera de argón, el producto en bruto que se preparó en el apartado (3) mencionado anteriormente se disolvió en THF (0,5 ml), se añadió a la solución una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,0 mol/l, 75 μ l, 0,075 mmol) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 123 y el clorhidrato del mismo (1,4 mg, 5 %).

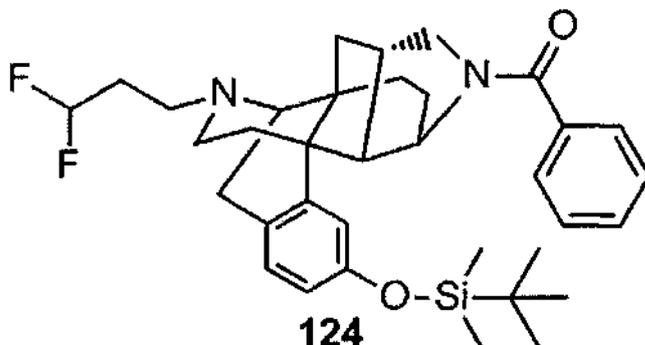
15 Compuesto 123 (base libre) RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,80-0,96 (m, 1H), 0,96-1,45 (m, 3H), 1,45-1,70 (m, 3,3H), 1,70-1,90 (m, 1,7H), 1,90-2,15 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 0,7H), 2,65-2,85 (m, 1,6H), 2,90-3,05 (m, 1,7H), 3,35-3,75 (m, 2,4H), 3,75-3,85 (m, 0,3H), 3,90-4,00 (m, 0,3H), 4,15-4,35 (m, 2,7H), 4,35-4,40 (m, 0,3H), 4,40-4,65 (m, 2,3H), 4,80-4,95 (m, 0,7H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,57 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 6,88 (s a, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H).

25 **(Ejemplo 105)**

[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(3,3-Difluoropropil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (125)

- 30 (1) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-[(t-butildimetilsilil)oxi]-14-(3,3-difluoropropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (124)

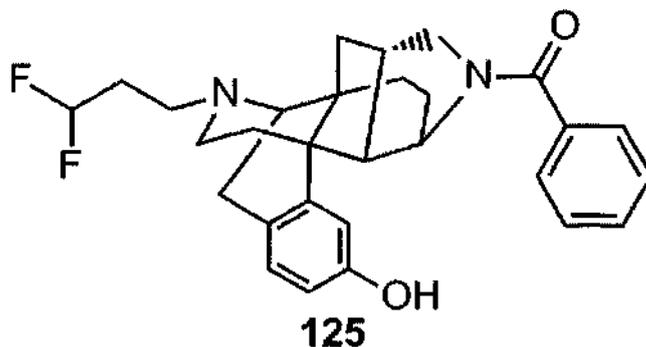
[Fórmula 126]



35 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 104, (3), se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 124 usando el compuesto 121 (50 mg, 0,1 mmol) y éster de 3,3-difluoropropilo de ácido tolueno-4-sulfónico (86 mg, 0,34 mmol).

- 40 (2) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(3,3-difluoropropil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (125)

[Fórmula 127]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 104, (4), el compuesto del título 125 y el clorhidrato del mismo (1,9 mg, 4 %) se obtuvieron usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

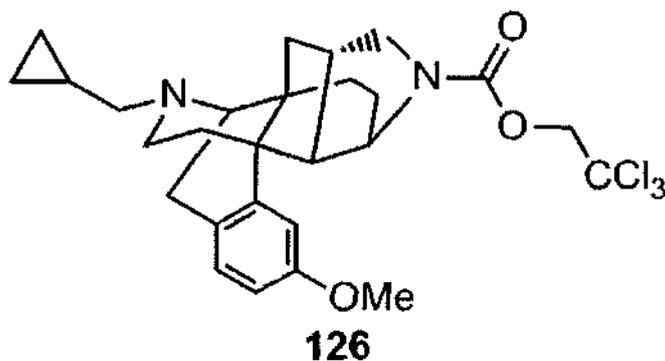
Compuesto 125 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,75-1,70 (m, 5H), 1,70-2,20 (m, 4H), 2,40-2,70 (m, 2,7H), 2,85-3,05 (m, 4,6H), 3,21 (t, J = 12,2 Hz, 0,7H), 3,45-3,75 (m, 3H), 4,05-4,35 (m, 1,3H), 4,81 (t, J = 12,2 Hz, 0,7H), 5,94 (tt, J = 4,8, 57 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,54 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,62 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,30-7,50 (m, 5H).

(Ejemplo 106)

[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(2,2-Difluoro-2-feniletil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (131)

(1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (126)

[Fórmula 128]

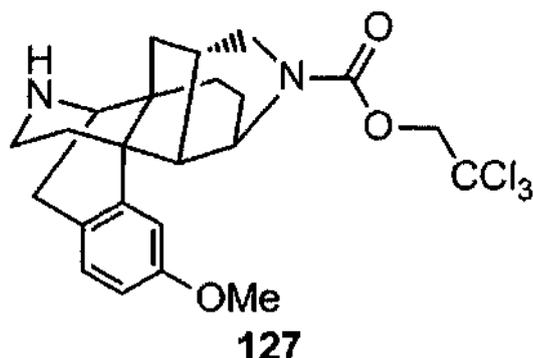


En una atmósfera de argón, el compuesto 77 (1 g, 2,74 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml), la solución se enfrió sobre hielo, y a continuación se añadieron carbonato potásico (768 mg, 5,49 mmol) y cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (406 µl, 3,02 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se extrajo con cloroformo, y a continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 126 (1,39 g, 94 %).

Compuesto 126 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,05-0,20 (m, 2H), 0,40-0,55 (m, 2H), 0,70-0,92 (m, 2H), 1,10-1,20 (m, 2H), 1,35-1,60 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,85-2,05 (m, 2H), 2,24-2,36 (m, 2H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 3H), 3,32-3,45 (m, 1H), 3,50-3,63 (m, 1H), 3,74-3,86 (m, 4H), 4,28 (dd, J = 5,4, 8,3 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 12,2 Hz, 0,5H), 4,66 (d, J = 12,2 Hz, 0,5H), 4,78 (d, J = 12,2 Hz, 0,5H), 4,87 (d, J = 12,2 Hz, 0,5H), 6,64-6,72 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 0,5H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 0,5H).

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-10-metoxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (127)

[Fórmula 129]

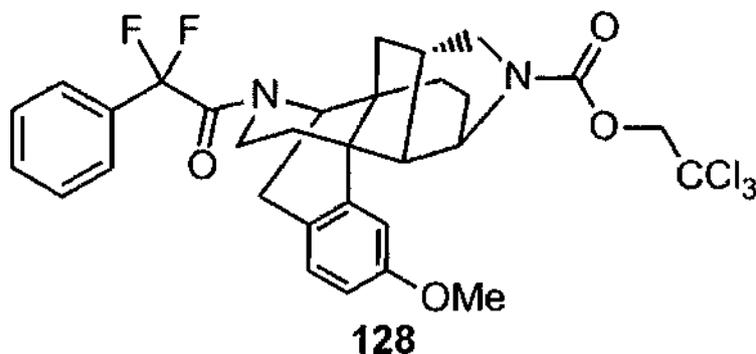


De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 71, el compuesto del título 127 (1,6 g, 75 %) se obtuvo en forma de un material amorfo de color amarillo pálido usando el compuesto 126 (2,39 g, 4,4 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,70-0,90 (m, 1H), 1,30-1,60 (m, 4H), 1,60-1,80 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 3,00-3,30 (m, 5H), 3,50-3,85 (m, 4H), 3,78 (s, 1,5H), 3,80 (s, 1,5H), 4,25-4,40 (m, 1H), 4,57 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 4,65 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 4,79 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 4,87 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 6,65-6,73 (m, 1H), 6,73-6,85 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 0,5H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 0,5H).

(3) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(2,2-difluoro-2-fenilacetil)-10-metoxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (128)

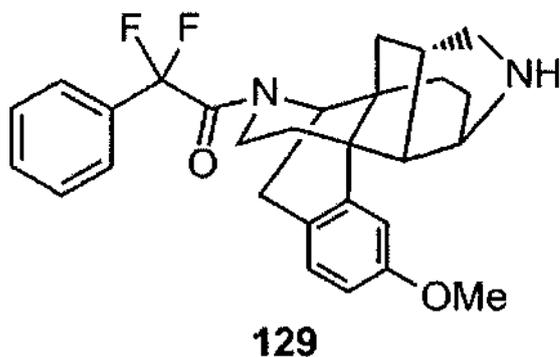
[Fórmula 130]



En una atmósfera de argón, el compuesto 127 (30 mg, 0,062 mmol) se disolvió en DMF (1 ml), se añadieron a la solución ácido 2,2-difluoro-2-fenilacético (16 mg, 0,093 mmol), diisopropiletilamina (32 μl, 0,19 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)tetrametiluronio (47 mg, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua, y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 128.

(4) Síntesis de 2,2-difluoro-1-[(1S,5aS,6R,11bR)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-14-il]-2-feniletanona (129)

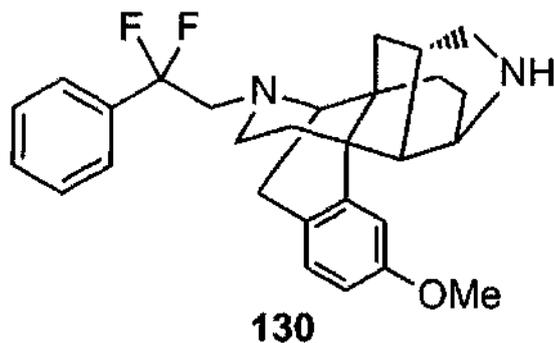
[Fórmula 131]



5 El producto en bruto que se preparó en el apartado (3) mencionado anteriormente se disolvió en etanol (1 ml), se añadió a la solución cinc (100 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 129.

10 (5) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (130)

[Fórmula 132]

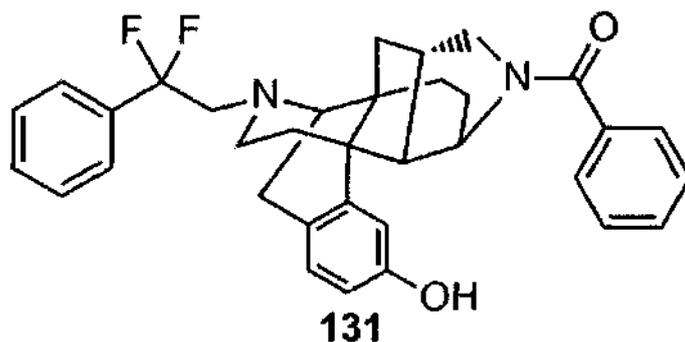


15 En una atmósfera de argón, el producto en bruto que se preparó en el apartado (4) mencionado anteriormente se disolvió en THF (1 ml), se añadió a la solución una solución de complejo de borano-THF en THF (1,0 mol/l, 0,3 ml, 0,3 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y se añadió ácido clorhídrico 6 M (2 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH 11 con carbonato potásico, y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron para obtener un producto en bruto del compuesto del título 130.

20

25 (6) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (131)

[Fórmula 133]



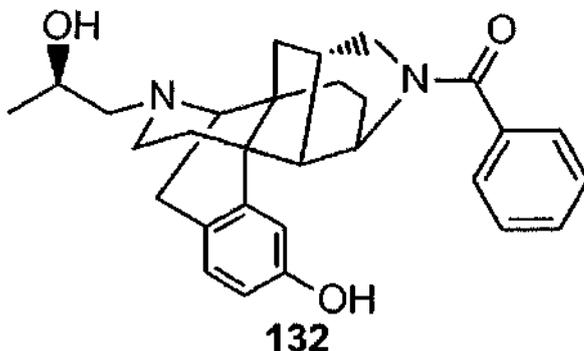
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 32, el compuesto del título 131 y el clorhidrato del mismo (3,0 mg, 26 %) se obtuvieron usando el producto en bruto (16 mg, 0,036 mmol) que se preparó en el apartado (5) mencionado anteriormente y cloruro de benzoilo (8 μ l, 0,072 mmol).

5 Compuesto 131 (clorhidrato) RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,70-1,80 (m, 6H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,70-3,20 (m, 8H), 3,45-3,75 (m, 2,7H), 4,13 (t, J = 6,8 Hz, 0,3H), 4,18-4,35 (m, 0,3H), 4,90 (t, J = 6,8 Hz, 0,7H), 6,44 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,52 (dd, J = 2,4, 8,2 Hz, 0,3H), 6,60 (dd, J = 2,4, 8,2 Hz, 0,7H), 6,64 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 6,90-7,05 (m, 1H), 7,20-7,60 (m, 10H).

10 **(Ejemplo 107)**

Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-hidroxi-14-((R)-2-hidroxiopropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (132)

[Fórmula 134]



15

En una atmósfera de argón, el compuesto 81 (50 mg, 0,12 mmol) se disolvió en metanol (1 ml), se añadió a la solución cada una de tres porciones divididas de óxido de (R)-(+)-propileno (450 μ l, 6,42 mmol) cada 30 minutos, y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas y 30 minutos en total. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y a continuación se concentró. Usando el producto en bruto obtenido, se obtuvieron el compuesto del título

20

132 (48,0 mg, 88 %) y el clorhidrato del mismo de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6. Compuesto 132 (base libre) RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,71-1,35 (m, 4H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,42-1,62 (m, 2H), 1,62-1,81 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,90-3,21 (m, 5H), 3,59 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,65-3,72 (m, 0,6H), 3,74-3,82 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 0,8H), 4,65-4,72 (m, 0,6H), 6,47 (d, J = 2,4 Hz, 0,4H), 6,51 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,4H), 6,60 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 0,6H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 0,6H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 0,4H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,34-7,45 (m, 5H).

25

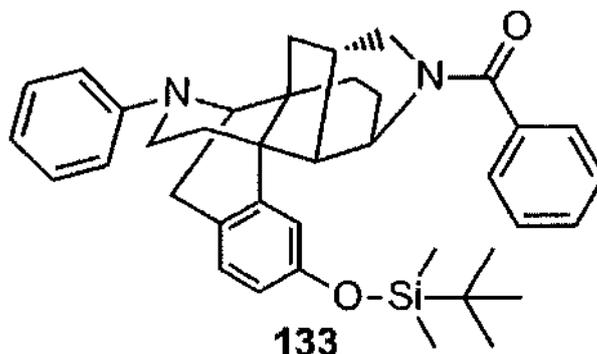
(Ejemplo 108)

30 [(1S,5aS,6R,11bR)-10-Hidroxi-14-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (134)

(1) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-[(t-butildimetilsilil)oxi]-14-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (133)

35

[Fórmula 135]



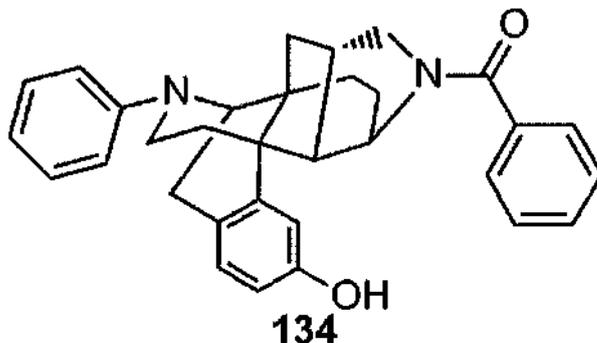
40

En una atmósfera de argón, el compuesto 121 (30 mg, 0,058 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml), se añadieron a la solución tris(dibencilidenacetona)dipaladio (5 mg, 6 μ mol), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (8 mg, 0,01 mmol),

bromobenceno (9 μ l, 0,09 mmol) y t-butoxido sódico (11 mg, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Se añadió a la mezcla de reacción acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se filtró a través de Celite, y a continuación se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 133.

- 5 (2) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-hidroxi-14-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (134)

[Fórmula 136]



10

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 104, (4), el compuesto del título 134 y el clorhidrato del mismo (3,0 mg, 22 %) se obtuvieron usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

- 15 Compuesto 134 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,80-1,25 (m, 2H), 1,40-1,90 (m, 4H), 2,05-2,25 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 1H), 3,00-3,50 (m, 6,3H), 3,60-3,80 (m, 1,7H), 4,10-4,35 (m, 1,7H), 4,70-5,00 (m, 0,3H), 6,55-6,60 (m, 0,6H), 6,69 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,05-7,30 (m, 5H), 7,30-7,50 (m, 5H).

(Ejemplos 109 a 115)

20

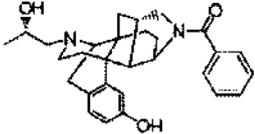
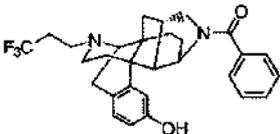
Usando el compuesto 81 que se preparó en el Ejemplo 71, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 109 a 115 (las base libres y los clorhidratos de los mismos) de acuerdo con los métodos mencionados en las Tablas 6 y 7.

[Tabla 6]

25

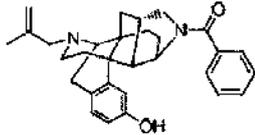
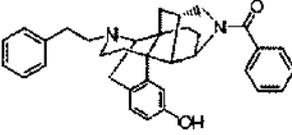
Tabla 6

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 109	135		(Base libre, CDCl ₃) δ 0,80-1,45 (m, 6H), 1,45-2,20 (m, 5H), 2,80-3,05 (m, 1,7H), 3,05-3,80 (m, 8,3H), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 0,7H), 4,70-4,80 (m, 0,3H), 8,55-8,60 (m, 0,3H), 8,80-8,70 (m, 0,3H), 8,70-6,85 (m, 1,4H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,35-7,50 (m, 5H).	a
Ejemplo 110	136		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,80-1,05 (m, 1,7H), 1,10-1,25 (m, 0,3H), 1,45-1,85 (m, 3,3H), 1,85-1,95 (m, 0,7H), 2,10-2,24 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,12-3,22 (m, 3H), 3,22-3,40 (m, 2,3H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,55-3,70 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 0,7H), 3,80-4,05 (m, 3H), 4,20-4,30 (m, 0,7H), 4,78-4,79 (m, 0,3H), 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 0,3H), 6,65 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 0,3H), 6,73 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 0,7H), 6,78 (d, J = 2,0 Hz, 0,7H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 0,3H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 0,7H), 7,38-7,50 (m, 5H).	c

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 111	137		(Base libre, CD ₃ OD) δ 0,75-1,30 (m, 4H), 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,43-1,60 (m, 2H), 1,62-1,82 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,85-3,20 (m, 5H), 3,60 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,65-3,73 (m, 0,6H), 3,75-3,85 (m, 1H), 4,14-4,24 (m, 0,8H), 4,69 (t, J = 6,3 Hz, 0,6H), 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 0,4H), 6,51 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,4H), 6,60 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,6H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 0,6H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 0,4H), 8,98 (d, J = 8,3 Hz, 0,6H), 7,34-7,46 (m, 5H).	b
Ejemplo 112	138		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,70-1,39 (m, 4H), 1,40-1,60 (m, 2H), 1,62-1,83 (m, 1H), 1,84-2,00 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,22-2,39 (m, 2H), 2,42-2,51 (m, 1H), 2,52-2,65 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 1H), 2,86-3,18 (m, 5H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 0,6H), 4,13-4,24 (m, 0,8H), 4,68 (t, J = 6,5 Hz, 0,6H), 6,45 (d, J = 2,4 Hz, 0,4H), 6,50 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,4H), 6,59 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 0,6H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 0,6H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 0,4H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,34-7,46 (m, 5H).	c

[Tabla 7]

Tabla 7

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 113	139		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,75-1,05 (m, 1,3H), 1,05-1,25 (m, 0,7H), 1,50-1,80 (m, 3,7H), 1,80-1,90 (m, 0,3H), 1,90 (s, 3H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,70-3,00 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,25-3,50 (m, 3H), 3,60-3,85 (m, 4H), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 5,39 (s a, 2H), 6,58 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,84 (dd, J = 2,4, 8,2 Hz, 0,3H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,2 Hz, 0,7H), 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 0,3H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 0,7H), 7,36-7,50 (m, 5H).	c
Ejemplo 114	140		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,75-1,10 (m, 1,3H), 1,10-1,25 (m, 0,7H), 1,45-2,00 (m, 4H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,80-2,98 (m, 2H), 2,98-3,10 (m, 1H), 3,10-3,80 (m, 10H), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 0,7H), 4,70-4,30 (m, 0,3H), 6,58 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,84 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,25-7,50 (m, 10H).	a

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 115	141		(Base libre, CDCl ₃) δ 0,75-1,20 (m, 3H), 1,40-1,95 (m, 3H), 1,95-2,20 (m, 1H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 4H), 2,80-3,15 (m, 5H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 2H), 4,10-4,35 (m, 1H), 4,81 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,53 (s a, 1H), 6,48 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,53 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,81 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 6,90-7,00 (m, 3H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,30-7,50 (m, 5H).	c

Métodos de síntesis mencionados en las Tablas

Método a: métodos descritos en los Ejemplos 13 y 6

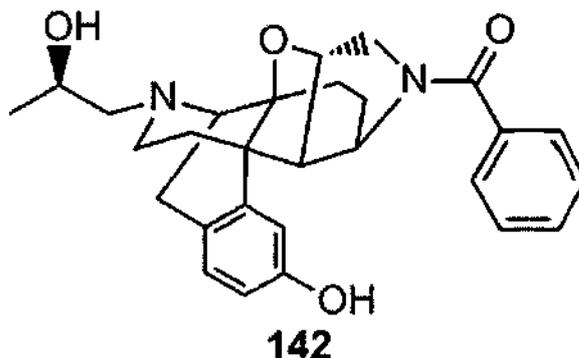
Método b: método descrito en el Ejemplo 107

5 Método c: método descrito en el Ejemplo 8, 10 o 11.

(Ejemplo 116)

10 Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-hidroxi-14-((R)-2-hidroxiopropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (142)

[Fórmula 137]



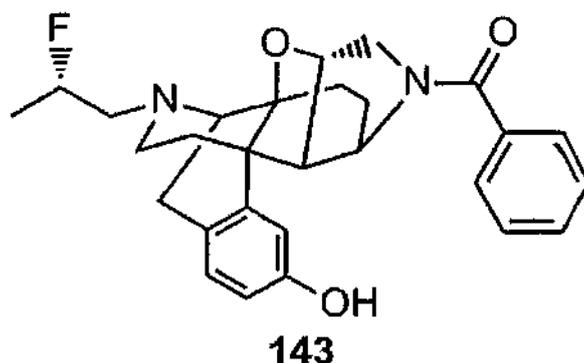
15 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 107, se obtuvieron el compuesto del título 142 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 11.

Compuesto 142 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,70-0,85 (m, 0,3H), 0,92-1,10 (m, 0,7H), 1,20-1,23 (m, 0,6H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,55-1,65 (m, 1,7H), 1,80-1,96 (m, 1,7H), 2,24-2,39 (m, 1H), 2,89-3,05 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,25-3,52 (m, 5H), 3,73-3,89 (m, 1,7H), 4,13-4,26 (m, 2H), 4,37-4,42 (m, 0,3H), 5,04 (t, J = 5,4 Hz, 0,7H), 5,16 (t, J = 5,9 Hz, 0,3H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,69 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,75-6,82 (m, 1,4H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,41-7,52 (m, 5H).

(Ejemplo 117)

25 Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-((S)-2-fluoropropil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (143)

[Fórmula 138]



En una atmósfera de argón, el compuesto 142 (41 mg, 0,089 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), la solución se enfrió a -78 °C, y a continuación se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (23 µl, 0,13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se extrajo con cloroformo, y a continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 143 en forma de un material amorfo de color blanco (27,1 mg, 66 %).

Compuesto 143 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,70-1,30 (m, 1,3H), 1,45 (dd, J = 6,3, 23,9 Hz, 3H), 1,56-1,70 (m, 1,7H), 1,80-1,96 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,90-3,06 (m, 1H), 3,18-3,65 (m, 7H), 3,73-3,90 (m, 1,4H), 4,15-4,25 (m, 1,3H), 4,35-4,45 (m, 0,3H), 4,86-4,96 (m, 0,3H), 5,03 (t, J = 5,9 Hz, 0,7H), 5,12-5,25 (m, 0,7H), 5,27-5,38 (m, 0,3H), 6,61 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,69 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,75-6,84 (m, 1,4H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,41-7,51 (m, 5H).

15 (Ejemplos 118 y 119)

Usando el compuesto 8, se obtuvieron los compuestos de Ejemplos 118 y 119 (las base libres y los clorhidratos de los mismos) de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 74.

20 [Tabla 8]

Tabla 8

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H
Ejemplo 118	144		(Base libre, CDCl ₃) δ 0,62-1,36 (m, 2,2H), 1,43-1,58 (m, 0,8H), 1,65-1,88 (m, 2H), 2,02 (dt, J = 5,1, 12,6 Hz, 1H), 2,17-2,42 (m, 1H), 2,48-2,62 (m, 1H), 2,72-3,13 (m, 4H), 3,14 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,35-3,48 (m, 1H), 3,63 (dd, J = 6,0, 12,6 Hz, 0,8H), 3,87 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,15-4,29 (m, 0,4H), 4,43-4,79 (m, 2H), 4,89-5,08 (m, 1,8H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 0,2H), 6,59 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,2H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,8H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 0,8H), 6,86-6,94 (m, 0,2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 0,8H), 7,28-7,55 (m, 5H).
Ejemplo 119	145		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,67-1,20 (m, 2H), 1,54-1,60 (m, 2H), 1,80-1,96 (m, 2H), 2,05-2,37 (m, 2H), 2,86-3,02 (m, 1H), 3,15-3,24 (m, 1H), 3,25-3,53 (m, 5,2H), 3,73-3,90 (m, 2H), 4,03-4,17 (m, 1H), 4,19-4,27 (m, 0,4H), 4,36-4,42 (m, 0,4H), 4,48-4,72 (m, 2H), 5,00-5,06 (m, 0,6H), 5,12-5,18 (m, 0,4H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 0,4H), 6,69 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,4H), 6,74-6,82 (m, 1,2H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 0,4H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 0,6H), 7,41-7,53 (m, 5H).

(Ejemplo 120)

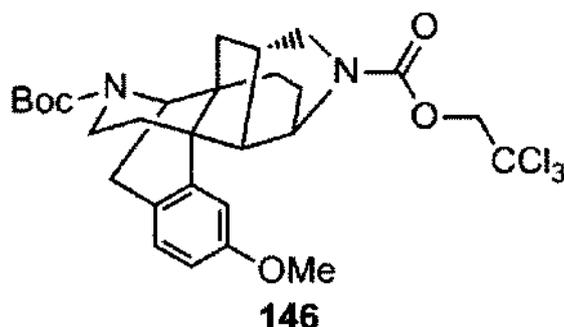
25

[(1S,5aS,6R,11bR)-10-Hidroxi-14-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](piridin-2-il)metanona (150)

(1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-t-butoxicarbonil-10-metoxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-

1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (146)

[Fórmula 139]



5

En una atmósfera de argón, el compuesto 127 (60 mg, 0,123 mmol) que se preparó en el Ejemplo 106, (2) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadieron a la solución trietilamina (51 μ l, 0,35 mmol) y dicarbonato de di-t-butilo (42 μ l, 0,19 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua, y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 146 (72 mg, 100 %).

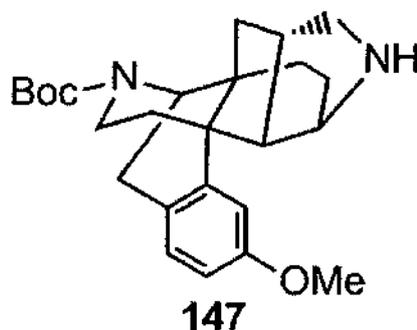
10

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,70-0,95 (m, 1H), 1,08-1,50 (m, 13H), 1,60-1,86 (m, 2H), 2,45-2,57 (m, 1H), 2,58-2,83 (m, 2H), 2,96-3,08 (m, 2H), 3,43-3,60 (m, 2H), 3,75-3,85 (m, 4,5H), 3,90-4,00 (m, 0,5H), 4,26-4,37 (m, 1,5H), 4,50-4,90 (m, 2,5H), 6,65-6,76 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 1H).

15

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-14-carboxilato de t-butilo (147)

20 [Fórmula 140]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 106, (4), el compuesto del título 147 (49 mg, 100 %) se obtuvo en forma de un material amorfo de color amarillo pálido usando el compuesto 146 (72 mg, 0,12 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

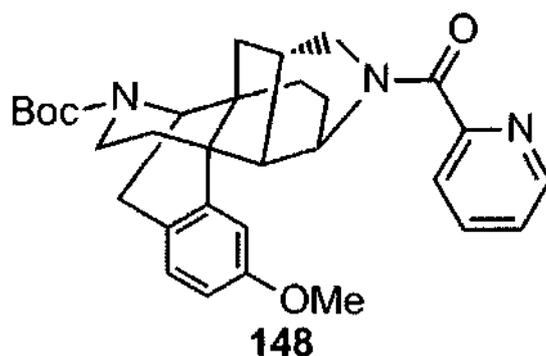
25

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,82-0,98 (m, 1H), 1,02-1,12 (m, 1H), 1,15-1,30 (m, 2H), 1,32-1,60 (m, 11H), 1,65-1,80 (m, 1H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,84-3,04 (m, 4H), 3,10-3,90 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,15-4,40 (m, 2H), 6,72-6,77 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 1H).

30

(3) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-10-metoxi-3-picolinoil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-14-carboxilato de t-butilo (148)

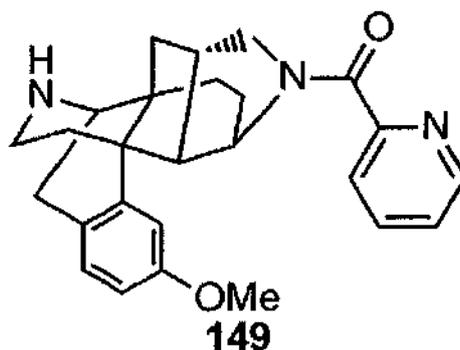
[Fórmula 141]



En una atmósfera de argón, el compuesto 147 (80 mg, 0,19 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), se añadieron a la solución ácido piridina-2-carboxílico (28 mg, 0,23 mmol), diisopropiletilamina (97 μ l, 0,57 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (108 mg, 0,29 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua, y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 148 en forma de un material amorfo de color blanco (70 mg, 72 %).

(4) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](piridin-2-il)metanona (149)

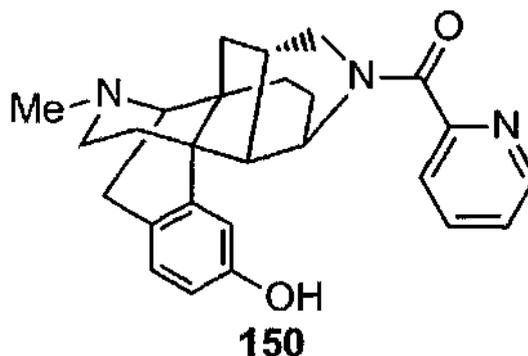
[Fórmula 142]



En una atmósfera de argón, el compuesto 148 (70 mg, 0,136 mmol) se disolvió en diclorometano (0,70 ml), se añadió a la solución ácido trifluoroacético (0,70 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua, y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró para dar un producto en bruto del compuesto del título 149.

(5) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-hidroxi-14-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](piridin-2-il)metanona (150)

[Fórmula 143]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 8, el compuesto del título 150 y el clorhidrato del mismo (5 mg, 14 %) se obtuvieron usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (4) mencionado anteriormente.

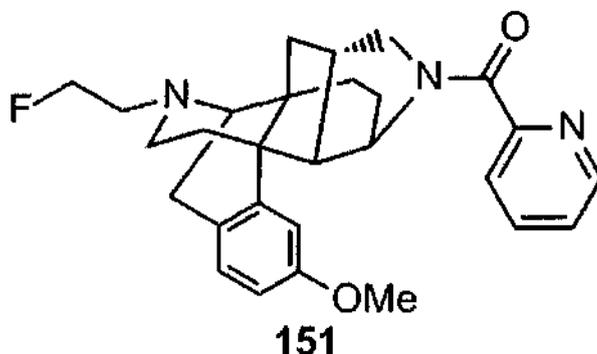
- 5 Compuesto 150 (clorhidrato) RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,80-1,10 (m, 0,7H), 1,10-1,30 (m, 0,3H), 1,40-2,00 (m, 5H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,70-3,00 (m, 2H), 2,95 (s, 0,9H), 2,96 (s, 2,1H), 3,20-3,60 (m, 6H), 3,60-3,85 (m, 1,3H), 3,85-4,05 (m, 1,4H), 4,15-4,30 (m, 0,3H), 6,64 (s, 0,3), 6,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,3H), 6,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,7H), 6,78 (s, 0,7H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,3H), 7,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,7H), 7,55-8,05 (m, 2H), 8,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 0,3H), 8,30 (t, $J = 7,3$ Hz, 0,7H), 8,62 (s, 0,3H), 8,75 (s, 0,7H).

10 **(Ejemplo 121)**

[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(2-Fluoroetil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](piridin-2-il)metanona (152)

- 15 (1) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(2-fluoroetil)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](piridin-2-il)metanona (151)

[Fórmula 144]

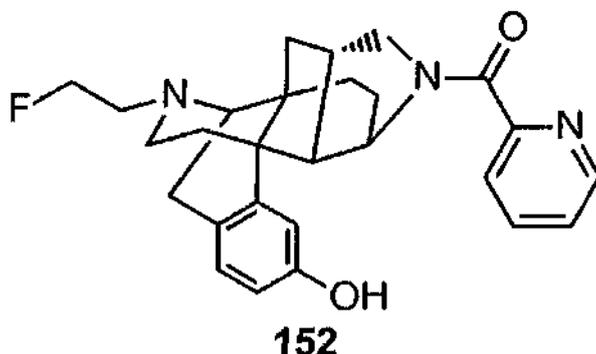


20

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 104, (3), se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 151 usando el compuesto 149 (36 mg, 0,087 mmol) y éster de 2-fluoroetil de ácido tolueno-4-sulfónico (57 mg, 0,26 mmol).

- 25 (2) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(2-fluoroetil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](piridin-2-il)metanona (152)

[Fórmula 145]



30

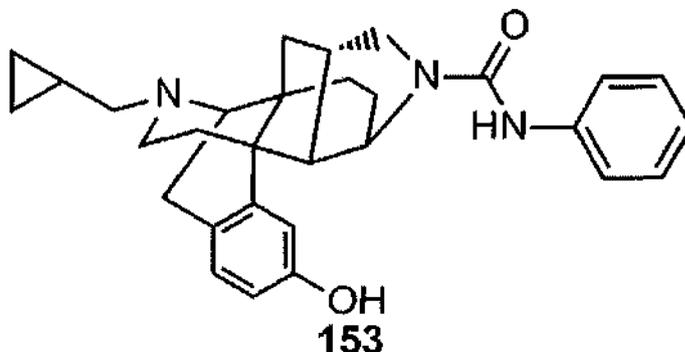
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, el compuesto del título 152 y el clorhidrato del mismo (2,1 mg, 5 %) se obtuvieron usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

- 35 Compuesto 152 (base libre) RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,75-1,10 (m, 2H), 1,50-2,00 (m, 4H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 2H), 3,15-3,58 (m, 5H), 3,58-3,85 (m, 3H), 3,85-4,10 (m, 2,6H), 4,10-4,35 (m, 0,4H), 4,90-5,10 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 0,4H), 6,67 (dd, $J = 2,4, 8,2$ Hz, 0,4H), 6,75 (dd, $J = 2,4, 8,2$ Hz, 0,6H), 6,79 (d, $J = 2,4$ Hz, 0,6H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,4H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,6H), 7,45-7,90 (m, 2H), 7,90-8,20 (m, 1H), 8,50-8,75 (m, 1H).

(Ejemplo 122)

Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-N-fenil-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (153)

5 [Fórmula 146]



En una atmósfera de argón, el compuesto 77 (30 mg, 0,082 mmol) se disolvió en cloroformo (3 ml), se añadieron a la solución trietilamina (23 μ l, 0,16 mmol) e isocianato de fenilo (17,8 μ l, 0,16 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se extrajo con cloroformo, y a continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. Usando el producto en bruto obtenido, se obtuvieron el compuesto del título 153 (39,9 mg, 100 %) y el clorhidrato del mismo de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6.

10
15
Compuesto 153 (base libre) RMN 1 H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,13-0,22 (m, 2H), 0,47-0,56 (m, 2H), 0,82-0,98 (m, 2H), 1,15-1,40 (m, 4H), 1,45-1,60 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,35-2,53 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 1H), 2,93-3,20 (m, 4H), 3,25-3,45 (m, 3H), 3,60 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,80-3,95 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

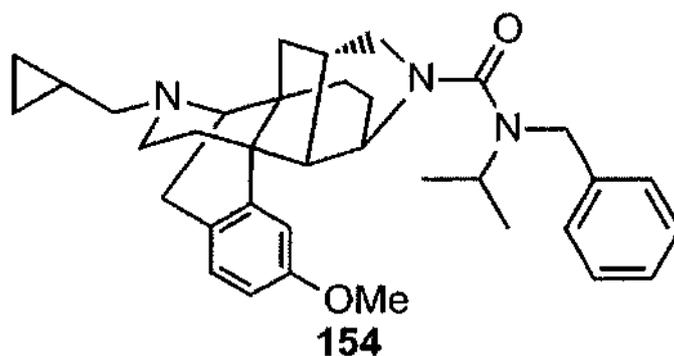
(Ejemplo 123)

20

(1S,5aS,6R,11bR)-N-Bencil-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-N-isopropil-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (155)

25 (1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-N-bencil-14-(ciclopropilmetil)-N-isopropil-10-metoxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (154)

[Fórmula 147]

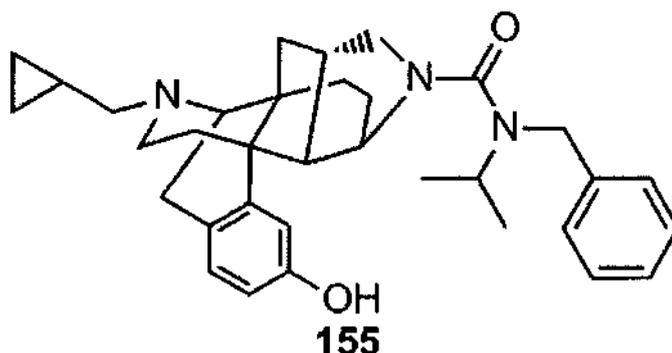


30 En una atmósfera de argón, el compuesto 77 (25 mg, 0,069 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadieron a la solución trietilamina (29 μ l, 0,21 mmol) y yoduro de 1-[bencil(isopropil)carbamoil]-3-metil-1H-imidazol-3-io (29 mg, 0,076 mmol; sintetizado mediante el método que se describe en Tetrahedron 2005, 61, 7153), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 154.

35

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-N-bencil-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-N-isopropil-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (155)

40 [Fórmula 148]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 155 y el clorhidrato del mismo (10 mg, 26 %) usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

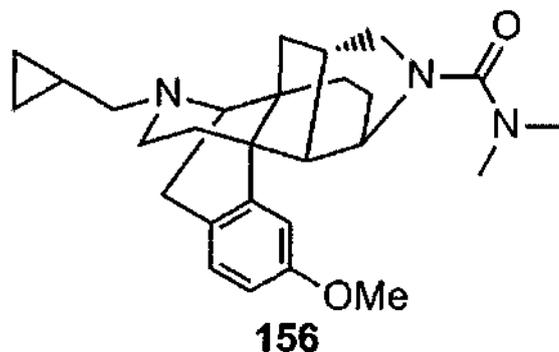
- 5 Compuesto 155 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,65-1,00 (m, 4H), 1,05-1,60 (m, 10H), 1,60-1,80 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,80-2,97 (m, 2H), 2,97-3,07 (m, 1H), 3,07-3,25 (m, 3H), 3,25-3,45 (m, 2H), 3,56 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,65-3,80 (m, 1H), 4,00-4,15 (m, 2H), 4,22 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,35-4,50 (m, 2H), 6,65-6,70 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H).

10 **(Ejemplo 124)**

(1S,5aS,6R,11bR)-14-(Ciclopropilmetil)-10-hidroxi-N,N-dimetil-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (157)

- 15 (1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-N,N-dimetil-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (156)

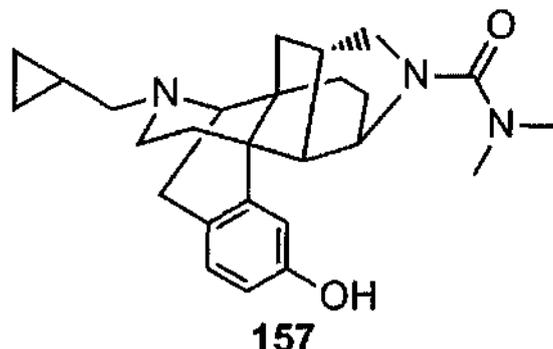
[Fórmula 149]



- 20 En una atmósfera de argón, el compuesto 77 (25 mg, 0,069 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió a la solución trietilamina (29 µl, 0,21 mmol), y cloruro de dimetilcarbamoilo (11 mg, 0,10 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 156.

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-N,N-dimetil-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (157)

30 [Fórmula 150]



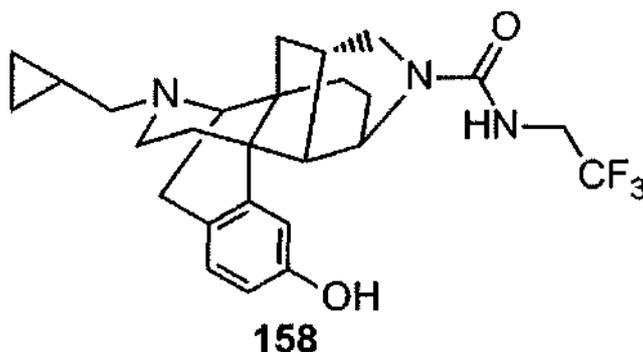
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 157 y el clorhidrato del mismo (17 mg, 54 %) usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

- 5 Compuesto 157 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,40-0,65 (m, 2H), 0,65-0,90 (m, 2H), 0,95-1,10 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 2H), 1,40-1,75 (m, 3H), 1,75-1,90 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,98-3,10 (m, 3H), 3,10-3,26 (m, 3H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,65-3,80 (m, 2H), 4,16 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,45-4,60 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

10 **(Ejemplo 125)**

Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (158)

15 [Fórmula 151]



- 20 En una atmósfera de argón, se disolvió carbonildiimidazol (61 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (1 ml), se añadieron a la solución trietilamina (69 µl, 0,49 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilamina (19 µl, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió a esta mezcla de reacción una solución del compuesto 77 (30 mg, 0,082 mmol) y trietilamina (34 µl, 0,25 mmol) en THF (3 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. Usando el producto en bruto obtenido, se obtuvo el compuesto del título 158 (59 mg, 100 %) de acuerdo con el método que se describe en el
- 25 Ejemplo 6.

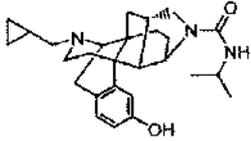
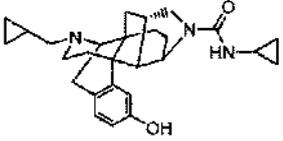
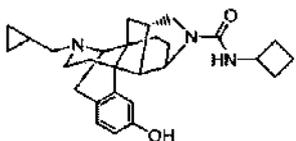
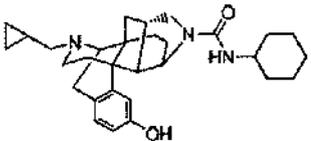
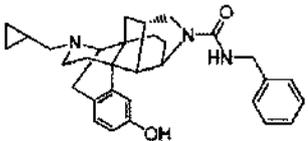
- 30 Compuesto 158 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,45-0,56 (m, 2H), 0,70-0,95 (m, 3H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,27-1,45 (m, 1H), 1,45-1,70 (m, 3H), 1,80-1,92 (m, 1H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,15-3,30 (m, 4H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,65-3,93 (m, 3H), 4,15 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,25-4,37 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

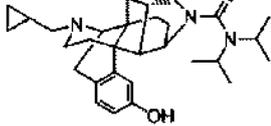
35 **(Ejemplos 126 a 137)**

Usando el compuesto 77 que se preparó en el Ejemplo 67, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 126 a 137 (las base libres y los clorhidratos de los mismos) de acuerdo con los métodos mencionados en las Tablas 9 y 10.

[Tabla 9]

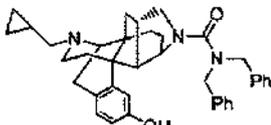
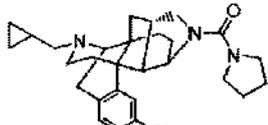
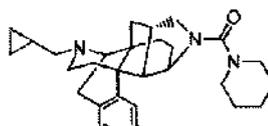
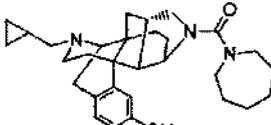
Tabla 9

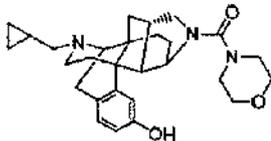
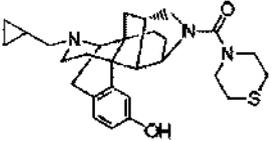
	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 126	159		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,54-0,80 (m, 2H), 0,68-0,92 (m, 3H), 1,09-1,20 (m, 7H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,50-1,75 (m, 3H), 1,75-1,95 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 4H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,65-3,80 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 1H), 4,15 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,25-4,40 (m, 1H), 6,65-8,75 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	e
Ejemplo 127	160		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,56 (m, 4H), 0,60-0,70 (m, 2H), 0,70-0,96 (m, 3H), 1,08-1,22 (m, 1H), 1,28-1,44 (m, 1H), 1,48-1,70 (m, 3H), 1,79-1,92 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,46-2,59 (m, 1H), 2,71-2,88 (m, 1H), 2,88-2,99 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 7,3, 13,7 Hz, 1H), 3,10-3,60 (m, 7H), 3,82-3,75 (m, 1H), 4,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,24-4,37 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	f
Ejemplo 128	161		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,55 (m, 2H), 0,70-0,94 (m, 3H), 1,07-1,20 (m, 1H), 1,28-1,39 (m, 1H), 1,47-1,71 (m, 5H), 1,78-2,02 (m, 3H), 2,07-2,30 (m, 3H), 2,72-2,84 (m, 1H), 2,87-2,98 (m, 1H), 3,02 (dd, J = 7,3, 13,6 Hz, 1H), 3,10-3,52 (m, 7H), 3,65-3,75 (m, 1H), 4,10-4,25 (m, 2H), 4,25-4,30 (m, 1H), 8,70 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	f
Ejemplo 129	162		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,44-0,58 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 3H), 1,28-1,40 (m, 7H), 1,48-1,62 (m, 4H), 1,70-1,90 (m, 5H), 2,08-2,22 (m, 1H), 2,72-2,84 (m, 1H), 2,92-3,08 (m, 2H), 3,10-3,23 (m, 4H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,42-3,58 (m, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 4,14 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,26-4,36 (m, 1H), 8,70 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	e
Ejemplo 130	163		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,80 (m, 2H), 0,70-0,95 (m, 3H), 1,10-1,20 (m, 1H), 1,33-1,45 (m, 1H), 1,45-1,70 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 4H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 4,15 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,24-4,41 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16-7,30 (m, 5H).	e

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 131	164		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,55 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 0,95-1,40 (m, 15H), 1,45-1,70 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,72-3,26 (m, 6H), 3,26-3,95 (m, 7H), 4,13 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,35-4,50 (m, 1H), 8,70 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	g

[Tabla 10]

Tabla 10

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 132	165		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,55 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 0,85-1,00 (m, 1H), 1,00-1,20 (m, 2H), 1,35-1,55 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 3H), 3,25-3,55 (m, 2H), 3,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 8,8, 10,7 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 4,50-4,65 (m, 3H), 6,67-6,73 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21-7,35 (m, 10H).	f
Ejemplo 133	166		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,55 (m, 1H), 0,60-0,70 (m, 1H), 0,70-0,90 (m, 2H), 0,95-1,10 (m, 1H), 1,10-1,35 (m, 2H), 1,45-1,75 (m, 3H), 1,75-1,90 (m, 3H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,02-3,14 (m, 2H), 3,14-3,40 (m, 5H), 3,40-3,60 (m, 5H), 3,70-3,95 (m, 2H), 4,10-4,25 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	f
Ejemplo 134	167		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 0,95-1,10 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 2H), 1,45-1,70 (m, 9H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,70-2,84 (m, 1H), 2,88-3,10 (m, 3H), 3,10-3,26 (m, 5H), 3,26-3,50 (m, 4H), 3,61 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 8,3, 10,7 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	f
Ejemplo 135	168		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,80 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 0,95-1,25 (m, 3H), 1,40-1,90 (m, 12H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 3H), 3,25-3,55 (m, 6H), 3,63 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,65-3,80 (m, 1H), 4,13 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	f

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 136	169		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,55 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 0,95-1,25 (m, 3H), 1,45-1,70 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 2H), 3,10-3,26 (m, 5H), 3,26-3,50 (m, 4H), 3,58-3,74 (m, 5H), 3,80 (dd, J = 8,9, 11,2 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,50-4,57 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	f
Ejemplo 137	170		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,55 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 0,95-1,25 (m, 3H), 1,45-1,70 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 4H), 2,70-2,90 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,10-3,65 (m, 10H), 3,76 (dd, J = 8,9, 11,2 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	f

Métodos de síntesis mencionados en las Tablas

Método e: método descrito en el Ejemplo 122

Método f: método descrito en el Ejemplo 123

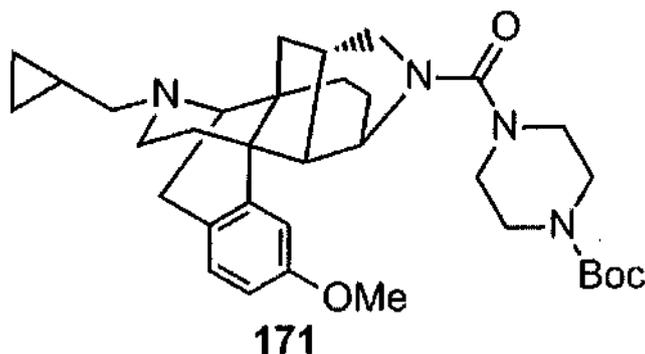
5 Método g: método descrito en el Ejemplo 124.

(Ejemplo 138)

10 [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(Ciclopropilmetil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](piperazin-1-il)metanona (173)

(1) Síntesis de 4-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-carbonil]piperazina-1-carboxilato de t-butilo (171)

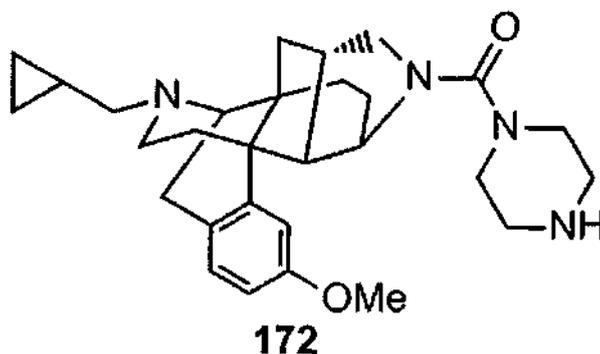
15 [Fórmula 152]



20 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 123, (1), se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 171 usando el compuesto 77 (90 mg, 0,25 mmol) y yoduro de 1-[4-t-butoxicarbonilpiperazina-1-carbonil]-3-metil-1H-imidazol-3-io (209 mg, 0,49 mmol).

(2) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](piperazin-1-il)metanona (172)

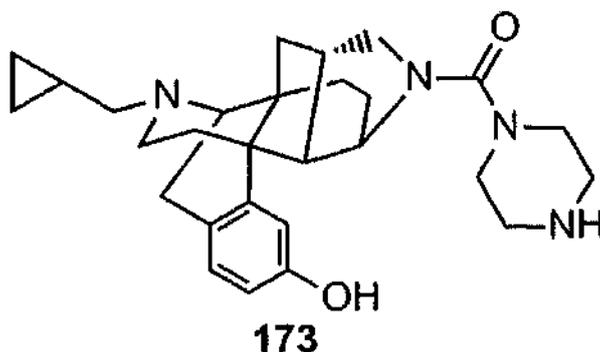
25 [Fórmula 153]



En una atmósfera de argón, el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente se disolvió en diclorometano (1,5 ml), se añadió a la solución ácido trifluoroacético (1,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua, y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 172.

- 10 (3) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](piperazin-1-il)metanona (173)

[Fórmula 154]



- 15 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, el compuesto del título 173 y el clorhidrato del mismo (10 mg, 19 %) se obtuvieron usando el producto en bruto (48 mg, 0,1 mmol) que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente.

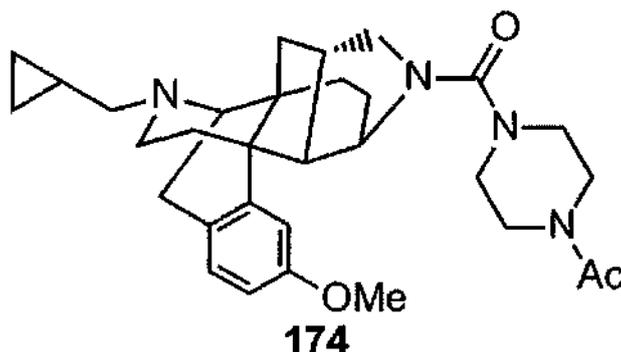
20 Compuesto 173 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,40-0,65 (m, 2H), 0,65-0,90 (m, 2H), 0,90-1,10 (m, 1H), 1,10-1,30 (m, 2H), 1,40-1,75 (m, 3H), 1,75-1,90 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 3H), 3,10-3,70 (m, 14H), 3,70-3,90 (m, 1H), 4,15 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

(Ejemplo 139)

- 25 1-[4-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(Ciclopropilmetil)-10-hidroxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-carbonil]piperazin-1-il]etanona (175)

- 30 (1) Síntesis de 1-[4-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-carbonil]piperazin-1-il]etanona (174)

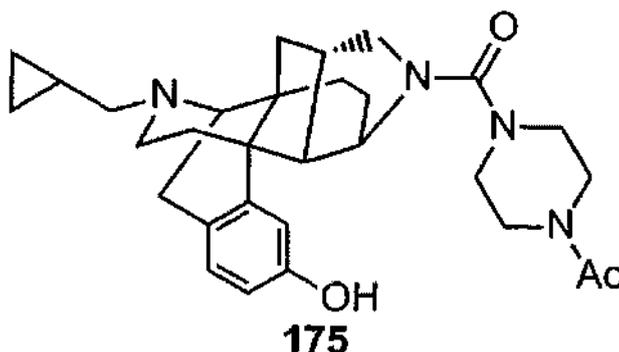
[Fórmula 155]



En una atmósfera de argón, el compuesto 172 (50 mg, 0,11 mmol) se disolvió en diclorometano (1,5 ml), la solución se enfrió sobre hielo, y a continuación se añadieron trietilamina (73 μ l, 0,53 mmol) y cloruro de acetilo (22 μ l, 0,32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua, y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 174.

- 10 (2) Síntesis de 1-[4-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3 carbonil]piperazin-1-il]etanona (175)

[Fórmula 156]



- 15 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, el compuesto del título 175 y el clorhidrato del mismo (4,5 mg, 8 %) se obtuvieron usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

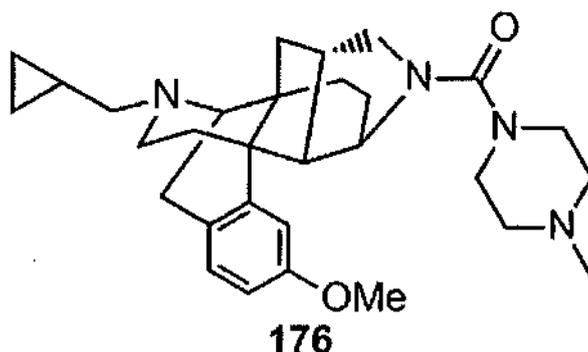
20 Compuesto 175 (clorhidrato) RMN 1 H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,45-0,65 (m, 2H), 0,65-0,90 (m, 2H), 0,90-1,10 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 2H), 1,45-1,75 (m, 3H), 1,75-1,90 (m, 1H), 2,10-2,24 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 3H), 3,10-3,50 (m, 9H), 3,50-3,70 (m, 5H), 3,81 (dd, J = 8,9, 11,2 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

(Ejemplo 140)

- 25 [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(Ciclopropilmetil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahydro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](4-metilpiperazin-1-il)metanona (177)

- 30 (1) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahydro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](4-metilpiperazin-1-il)metanona (176)

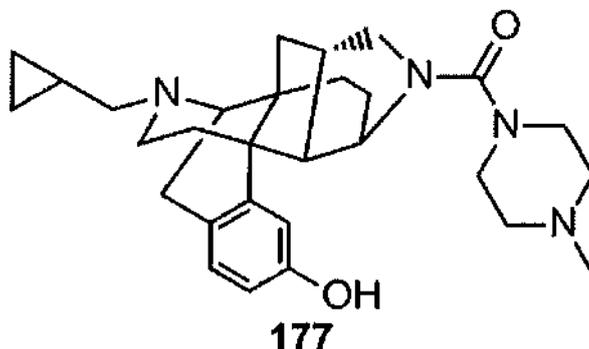
[Fórmula 157]



En una atmósfera de argón, el compuesto 172 (50 mg, 0,11 mmol) que se preparó en el Ejemplo 138, (2) se disolvió en metanol (1 ml), se añadió a la solución cloruro de cinc (7,0 mg, 0,055 mmol) y formaldehído acuoso (37 %, 39 μ l, 0,5 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción cianoborohidruro sódico (13 mg, 0,21 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 176.

- 10 (2) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](4-metilpiperazin-1-il)metanona (177)

[Fórmula 158]



- 15 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 177 y el clorhidrato del mismo (8,0 mg, 16 %) usando el producto en bruto (44 mg, 0,09 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

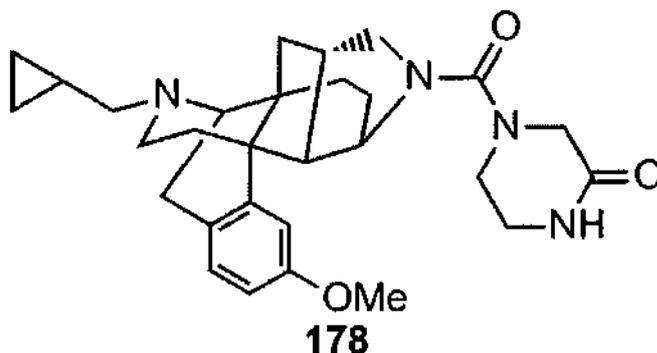
20 Compuesto 177 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,40-0,65 (m, 2H), 0,65-0,90 (m, 2H), 0,90-1,10 (m, 1H), 1,10-1,30 (m, 2H), 1,45-1,75 (m, 3H), 1,75-1,95 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,70-2,84 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,96-3,60 (m, 14H), 3,65 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,75-3,90 (m, 2H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

(Ejemplo 141)

- 25 4-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(Ciclopropilmetil)-10-hidroxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-carbonil]piperazin-2-ona (179)

- 30 (1) Síntesis de 4-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-carbonil]piperazin-2-ona (178)

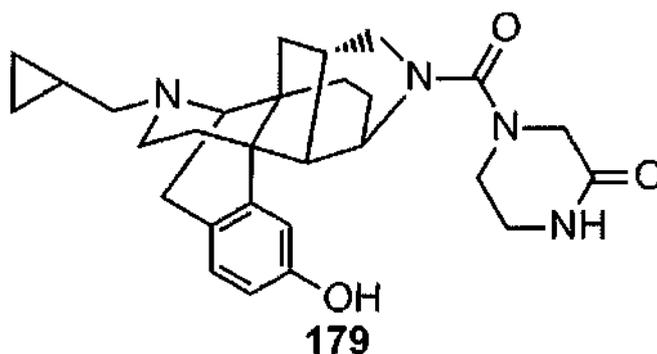
[Fórmula 159]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 123, (1), se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 178 usando el compuesto 77 (30 mg, 0,082 mmol) y yoduro de 3-metil-1-(3-oxipiperazina-1-carbonil)-1H-imidazol-3-io (50 mg, 0,155 mmol).

(2) Síntesis de 4-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-carbonil]piperazin-2-ona (179)

10 [Fórmula 160]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 179 y el clorhidrato del mismo (10 mg, 26 %) usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

15 Compuesto 179 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,05-0,20 (m, 2H), 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 1H), 0,90-1,20 (m, 4H), 1,30-1,50 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,75-2,95 (m, 3H), 2,95-3,15 (m, 2H), 3,15-3,40 (m, 3H), 3,40-3,65 (m, 3H), 3,65-3,80 (m, 2H), 3,94 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 6,15-6,40 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

20

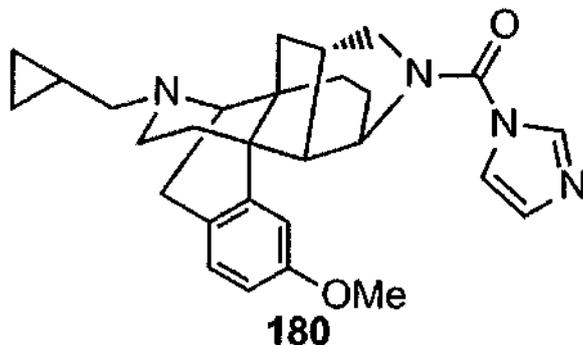
(Ejemplo 142)

(1S,5aS,6R,11bR)-14-(Ciclopropilmetil)-10-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (182)

25

(1) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](1H-imidazol-1-il)metanona (180)

[Fórmula 161]

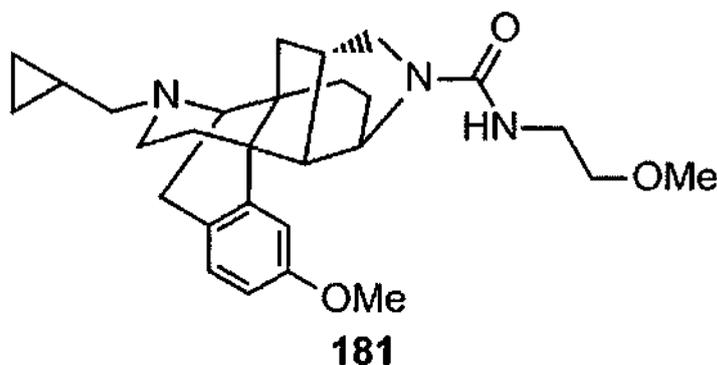


En una atmósfera de argón, se disolvieron el compuesto 77 (200 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (140 μ l, 0,82 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió a la solución carbonildiimidazol (140 mg, 0,82 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se extrajo cuatro veces con cloroformo, y a continuación las fases orgánicas se combinaron, y se lavaron con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 180 (252 mg, 100 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,04-0,17 (m, 2H), 0,41-0,56 (m, 2H), 0,74-0,86 (m, 1H), 0,92-1,06 (m, 1H), 1,13-1,24 (m, 2H), 1,29-1,42 (m, 1H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 2,25-2,39 (m, 2H), 2,52-2,63 (m, 1H), 2,88-2,95 (m, 2H), 3,02 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,09-3,20 (m, 2H), 3,42 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,69-3,82 (m, 4H), 3,90-4,12 (m, 1H), 4,54-4,80 (m, 1H), 6,60-6,74 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 1H), 7,93-8,03 (m, 1H).

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-N-(2-metoxietil)-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (181)

[Fórmula 162]

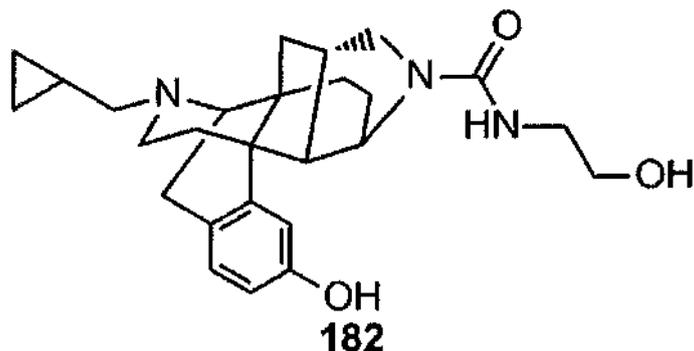


En una atmósfera de argón, el compuesto 180 (30 mg, 0,065 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente se disolvió en acetonitrilo (1 ml), se añadió a la solución yoduro de metilo (244 μ l, 3,92 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró, a continuación el residuo se disolvió en THF (1 ml), se añadió a la solución 2-metoxietilamina (17 μ l, 0,20 mmol), y la mezcla se agitó a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo, y a continuación las fases orgánicas se combinaron, y se lavaron con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 181 (27 mg, 88 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,04-0,21 (m, 2H), 0,37-0,58 (m, 2H), 0,63-0,98 (m, 2H), 1,05-1,55 (m, 4H), 1,56-1,75 (m, 1H), 1,80-2,12 (m, 2H), 2,19-2,42 (m, 2H), 2,48-2,65 (m, 1H), 2,84-3,20 (m, 5H), 3,28-3,52 (m, 9H), 3,62-3,74 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,11-4,33 (m, 1H), 4,48-4,61 (m, 1H), 6,61-6,74 (m, 2H), 6,98-7,08 (m, 1H).

(3) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-N-(2-hidroxiethyl)-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (182)

[Fórmula 163]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 182 y el clorhidrato del mismo (7 mg, 26 %) usando el compuesto 181 (26,7 mg, 0,057 mmol) que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente.

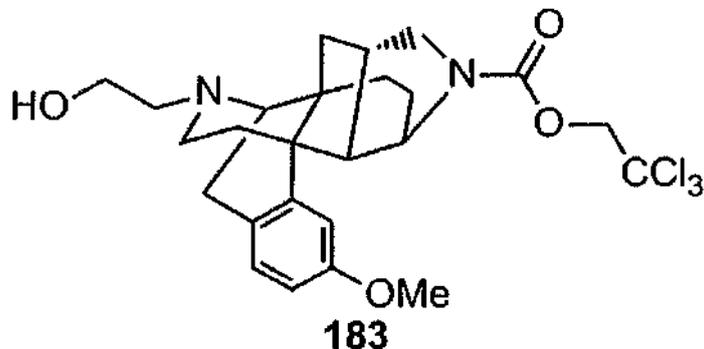
Compuesto 182 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,44-0,57 (m, 2H), 0,70-0,93 (m, 3H), 1,07-1,22 (m, 1H), 1,32-1,43 (m, 1H), 1,46-1,71 (m, 3H), 1,79-1,91 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,91-3,08 (m, 2H), 3,10-3,81 (m, 12H), 4,15 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,26-4,37 (m, 1H), 6,65-6,77 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

10 (Ejemplo 143)

(1S,5aS,6R,11bR)-10-Hidroxi-14-(2-hidroxietil)-N-isopropil-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (187)

15 (1) Síntesis de [1S,5aS,6R,11bR]-14-(2-hidroxietil)-10-metoxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (183)

[Fórmula 164]

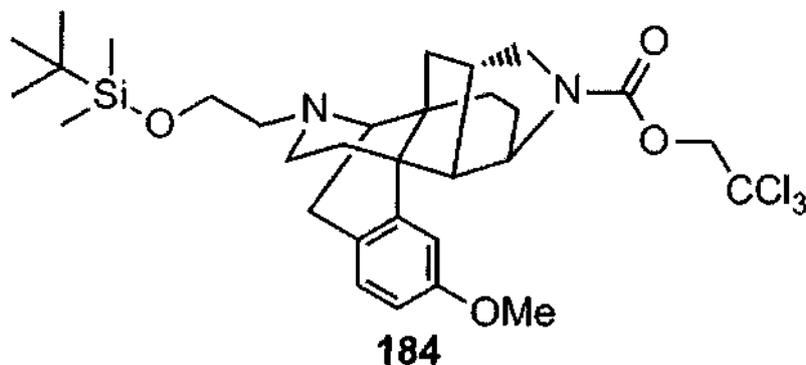


20

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 104, (3), se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 183 usando el compuesto 127 (60 mg, 0,123 mmol) y 2-bromoetanol (13 μl, 0,185 mmol).

25 (2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-[2-[(t-butildimetilsilil)oxi]etil]-10-metoxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (184)

[Fórmula 165]

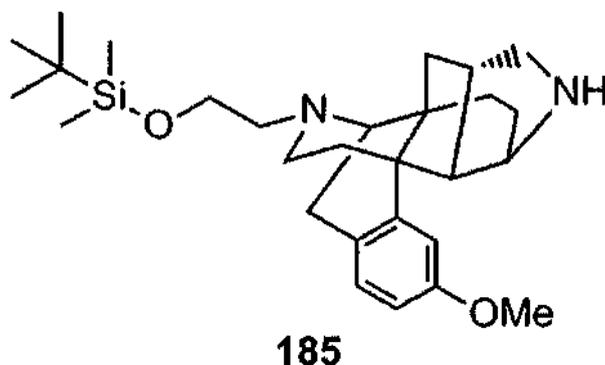


En una atmósfera de argón, el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente se disolvió en DMF (5 ml), se añadió a la solución imidazol (50 mg, 0,74 mmol) y t-butildimetilclorosilano (93 mg, 0,62 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 184 (74 mg, 93 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,06 (s, 6H), 0,70-1,00 (m, 10H), 1,00-1,20 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,40-2,55 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 5H), 3,36 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,60-3,75 (m, 2H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 1,5H), 3,78 (s, 1,5H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,57 (d, J = 12,2 Hz, 0,5H), 4,65 (d, J = 12,2 Hz, 0,5H), 4,79 (d, J = 12,2 Hz, 0,5H), 4,88 (d, J = 12,2 Hz, 0,5H), 6,60-6,75 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 0,5H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 0,5H)

(3) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-[2-[(t-butildimetilsilil)oxi]etil]-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (185)

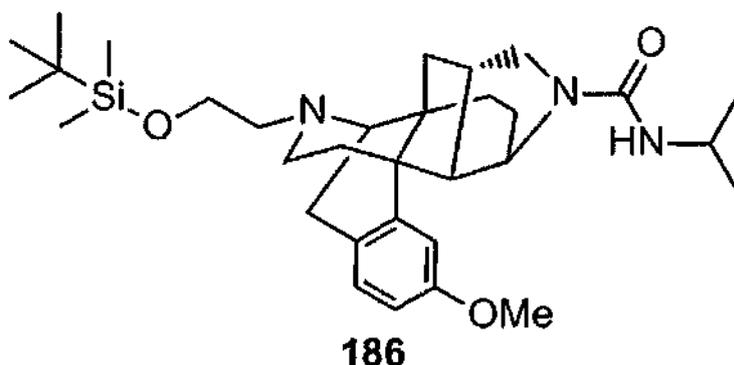
[Fórmula 166]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 106, (4), se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 185 usando el compuesto 184 (74 mg, 0,11 mmol) que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente.

(4) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-[2-[(t-butildimetilsilil)oxi]etil]-N-isopropil-10-metoxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (186)

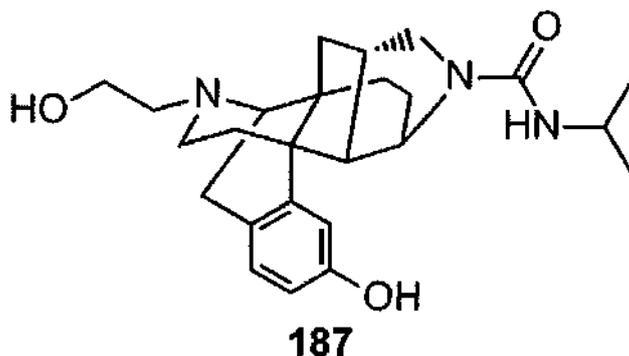
[Fórmula 167]



En una atmósfera de argón, a una solución del producto en bruto que se preparó en el apartado (3) mencionado anteriormente en cloroformo (1 ml) se añadieron trietilamina (48 μ l, 0,35 mmol) e isocianato de isopropilo (17 μ l, 0,17 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se extrajo con cloroformo, y a continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 186.

(5) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-10-hidroxi-14-(2-hidroxietil)-N-isopropil-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (187)

[Fórmula 168]



En una atmósfera de argón, a una solución del producto en bruto que se preparó en el apartado (4) mencionado anteriormente en THF (1 ml) se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,0 mol/l, 140 μ l, 0,14 mmol) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y solución salina saturada, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. A continuación, usando el producto en bruto obtenido, se obtuvieron el compuesto del título 187 y el clorhidrato del mismo (3,8 mg, 27 %) de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6.

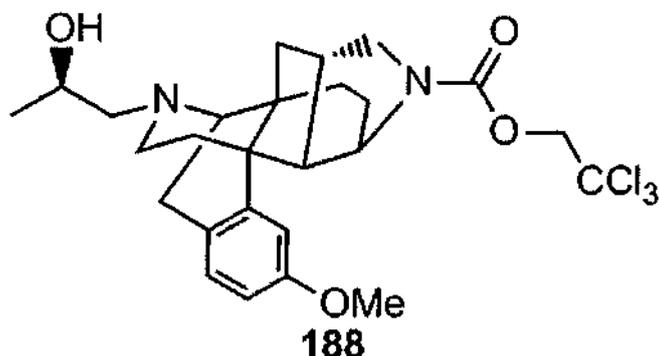
Compuesto 187 (clorhidrato) RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,80-0,94 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,45-1,70 (m, 3H), 1,75-1,90 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,10-3,30 (m, 4H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 3H), 3,71 (dd, J = 7,3, 10,2 Hz, 1H), 3,80-4,00 (m, 4H), 4,25-4,35 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

(Ejemplo 144)

(1S,5aS,6R,11bR)-10-Hidroxi-14-((R)-2-hidroxipropil)-N-isopropil-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (190)

(1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-((R)-2-hidroxipropil)-10-metoxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (188)

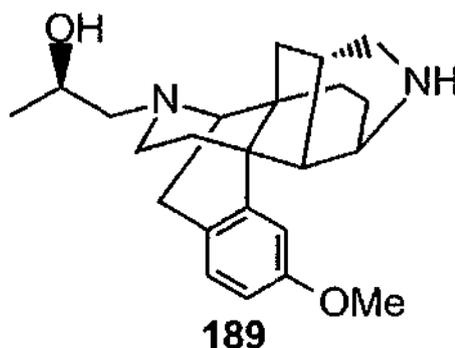
[Fórmula 169]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 107, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 188 usando el compuesto 127 (60 mg, 0,123 mmol).

- 5 (2) Síntesis de (2R)-1-[(1S,5aS,6R,11bR)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-14-il]propan-2-ol (189)

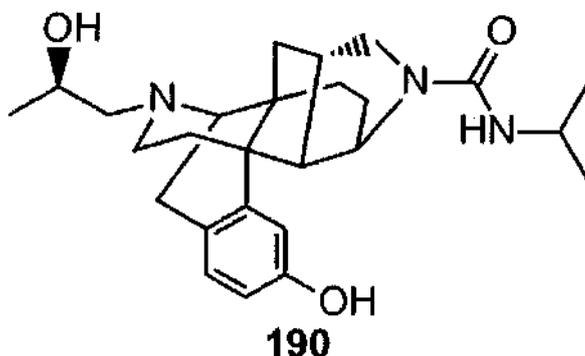
[Fórmula 170]



- 10 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 106, (4), se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 189 usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

- 15 (3) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-10-hidroxi-14-((R)-2-hidroxiopropil)-N-isopropil-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (190)

[Fórmula 171]



- 20 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 122, se obtuvieron el compuesto del título 190 y el clorhidrato del mismo (4 mg, 37 %) usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente e isocianato de isopropilo.

- 25 Compuesto 190 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,80-0,94 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,40-1,60 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 3H), 1,70-1,90 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 3,00-3,30 (m, 4H), 3,40-3,60 (m, 3H), 3,70 (dd, J = 7,8, 10,7 Hz, 1H), 3,80-3,95 (m, 1H), 3,98 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,10-4,25 (m, 1H), 4,25-4,48 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J

= 8,3 Hz, 1H).

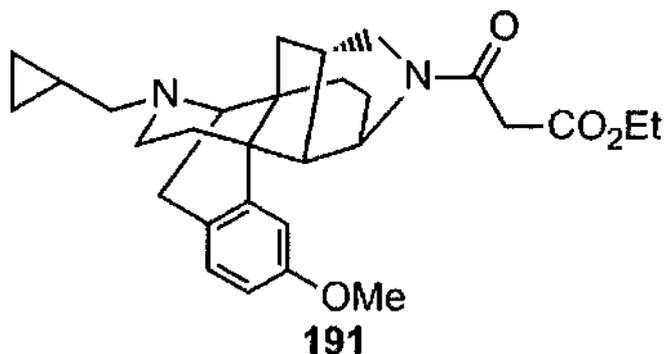
(Ejemplo 145)

- 5 Ácido 3-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]-2,2-dimetil-3-oxopropanoico (193)

(1) Síntesis de 3-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]-3-oxopropanoato de etilo (191)

10

[Fórmula 172]

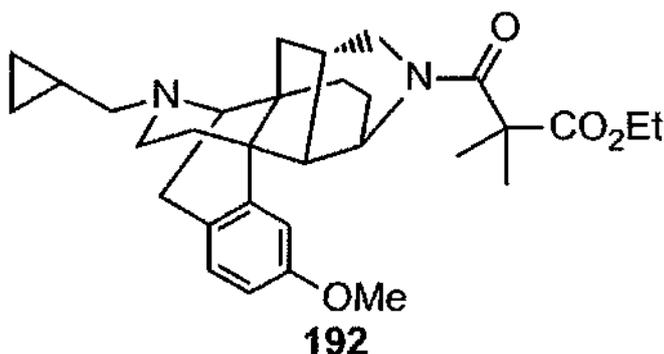


- 15 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 33, el compuesto del título 191 (47 mg, 90 %) se obtuvo usando el compuesto 77 (40 mg, 0,11 mmol) y cloruro de etil malonilo (20 μ l, 0,15 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,05-0,14 (m, 2H), 0,38-0,54 (m, 2H), 0,70-1,01 (m, 2H), 1,05-1,50 (m, 7H), 1,63-1,77 (m, 1H), 1,82-2,08 (m, 2H), 2,24-2,39 (m, 2H), 2,51-2,62 (m, 1H), 2,83-3,19 (m, 5H), 3,24-3,58 (m, 4H), 3,68-3,88 (m, 4H), 4,09-4,39 (m, 2,3H), 4,47-4,58 (m, 0,7H), 6,61-6,72 (m, 2H), 6,98-7,07 (m, 1H).

- 20 (2) Síntesis de 3-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]-2,2-dimetil-3-oxopropanoato de etilo (192)

[Fórmula 173]



25

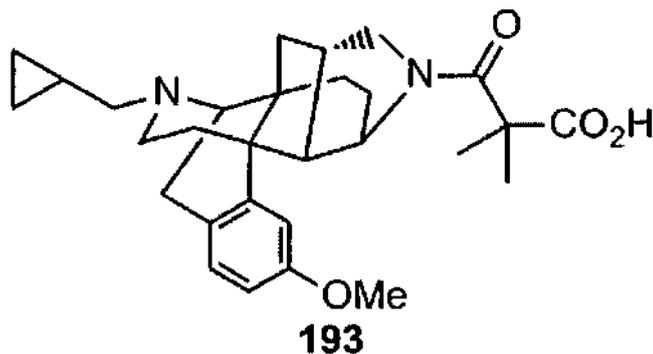
En una atmósfera de argón, el compuesto 191 (47 mg, 0,099 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente se disolvió en DMF (1 ml), se añadieron a la solución hidruro sódico (40 mg, 0,99 mol) y yoduro de metilo (25 μ l, 0,40 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió a la mezcla de reacción agua enfriada con hielo a 0 °C, la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo, y a continuación las fases orgánicas se combinaron, y se lavaron con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 192.

30

(3) Síntesis de ácido 3-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]-2,2-dimetil-3-oxopropanoico (193)

35

[Fórmula 174]



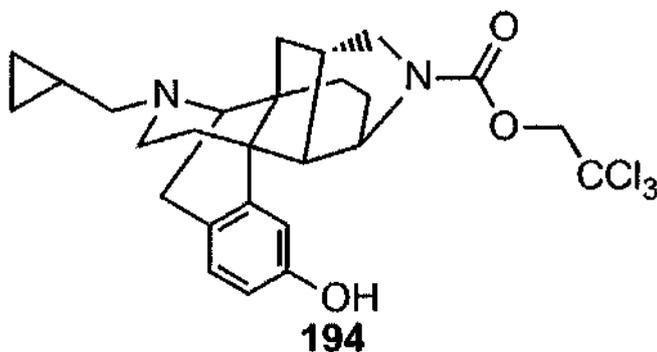
En una atmósfera de argón, el producto en bruto (5,4 mg, 0,011 mmol) que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente se disolvió en THF (1 ml), agua (1 ml), y metanol (0,1 ml), se añadió a la solución hidróxido potásico (60 mg, 1,07 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se hizo ácida por adición de ácido clorhídrico 1 M, y a continuación se neutralizó por adición de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo, y a continuación las fases orgánicas se combinaron, y se lavaron con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 193 y el clorhidrato del mismo (4,0 mg, 71 %).

Compuesto 193 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,42-0,55 (m, 2H), 0,68-0,87 (m, 3H), 1,07-1,19 (m, 1H), 1,25-1,67 (m, 10H), 1,75-1,90 (m, 1H), 2,06-2,22 (m, 1H), 2,69-2,84 (m, 1H), 2,84-2,95 (m, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,11-3,66 (m, 8H), 3,75-3,95 (m, 4H), 4,08-4,12 (m, 1H), 6,80-6,91 (m, 2H), 7,15-7,24 (m, 1H).

15 (Ejemplo 146)

Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (194)

20 [Fórmula 175]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 194 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 126.

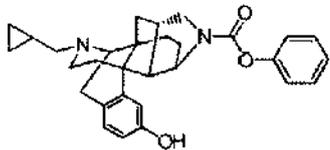
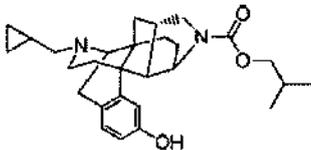
Compuesto 194 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,43-0,55 (m, 2H), 0,66-0,96 (m, 3H), 1,05-1,20 (m, 1H), 1,40-1,70 (m, 4H), 1,80-1,92 (m, 1H), 2,06-2,20 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,86-3,09 (m, 2H), 3,10-3,40 (m, 4,3H), 3,40-3,70 (m, 2,4H), 3,75-3,95 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 1H), 4,46-4,60 (m, 0,3H), 4,62-4,94 (m, 2H), 6,60-6,80 (m, 2H), 7,04-7,14 (m, 1H).

30 (Ejemplos 147 y 148)

De acuerdo con los métodos que se describen en el Ejemplo 106, (1) y el Ejemplo 6, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 147 y 148 (bases libres y los clorhidratos de los mismos).

35 [Tabla 11]

Tabla 11

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H
Ejemplo 147	195		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,46-0,56 (m, 2H), 0,70-1,05 (m, 3H), 1,10-120 (m, 1H), 1,40-1,80 (m, 4H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,75-2,86 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,18-3,42 (m, 5H), 3,43-3,65 (m, 1,5H), 3,71 (d, J = 11,2 Hz, 0,5H), 3,83-3,30 (m, 0,5H), 3,95-4,05 (m, 0,5H), 4,14-4,23 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 0,5H), 4,45-4,50 (m, 0,5H), 6,68-6,78 (m, 2H), 7,02-7,14 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H).
Ejemplo 148	196		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,55 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10-1,20 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,45-1,70 (m, 3H), 1,80-2,00 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,85-3,10 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 3H), 3,40-3,70 (m, 3H), 3,70-3,95 (m, 3H), 4,05-4,20 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 6,65-6,80 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H).

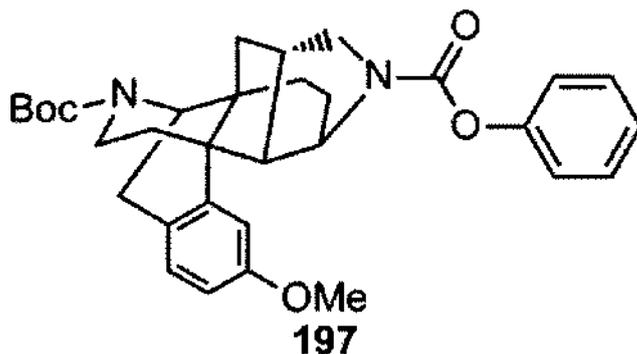
(Ejemplo 149)

5 (1S,5aS,6R,11bR)-0-Hidroxi-14-metil-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de fenilo (199)

(1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-t-butoxicarbonil-10-metoxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de fenilo (197)

10

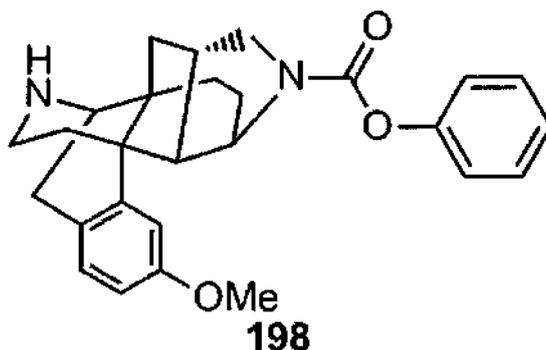
[Fórmula 176]



15 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 106, (1), el compuesto del título 197 (81 mg, 79 %) se obtuvo usando el compuesto 147 (80 mg, 0,19 mmol) y fenilo cloroformiato (36 µl, 0,29 mmol).

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-10-metoxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de fenilo (198)

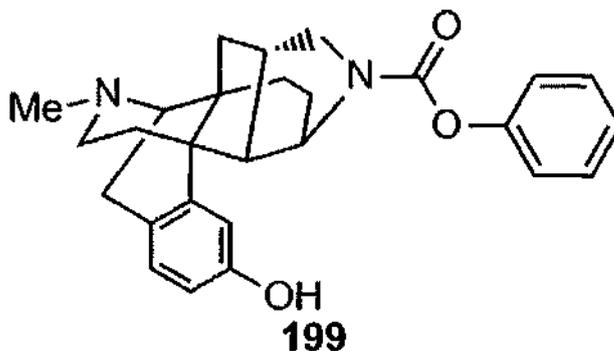
20 [Fórmula 177]



5 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 120, (4), se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 198 usando el compuesto 197 (32 mg, 0,075 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

(3) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-10-hidroxi-14-metil-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de fenilo (199)

10 [Fórmula 178]



15 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 8, se obtuvieron el compuesto del título 199 y el clorhidrato del mismo (5 mg, 14 %) usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente.

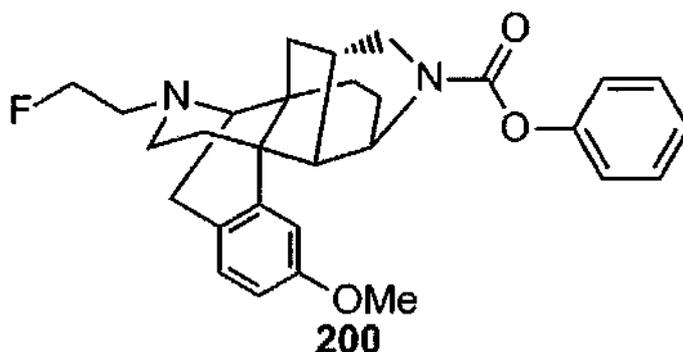
Compuesto 199 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,75-1,10 (m, 1H), 1,40-1,80 (m, 4H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,00-2,25 (m, 1H), 2,75-2,95 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,10-3,45 (m, 3H), 3,45-3,70 (m, 2H), 3,70-4,10 (m, 3H), 4,20-4,60 (m, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 7,00-7,25 (m, 4H), 7,25-7,45 (m, 2H).

20 **(Ejemplo 150)**

(1S,5aS,6R,11bR)-14-(2-Fluoroetil)-10-hidroxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de fenilo (201)

25 (1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(2-fluoroetil)-10-metoxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de fenilo (200)

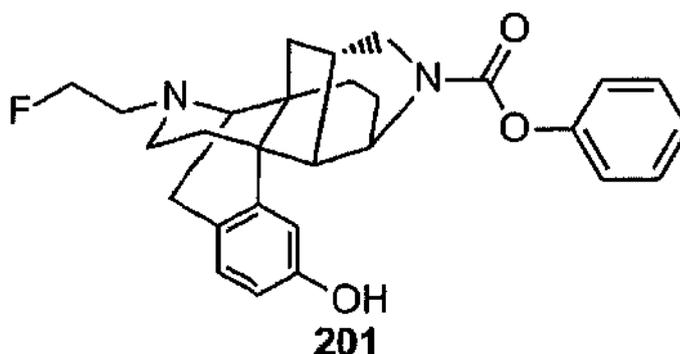
[Fórmula 179]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 121, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 200 usando el compuesto 198 (32 mg, 0,075 mmol).

- 5 (2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(2-fluoroetil)-10-hidroxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de fenilo (201)

[Fórmula 180]



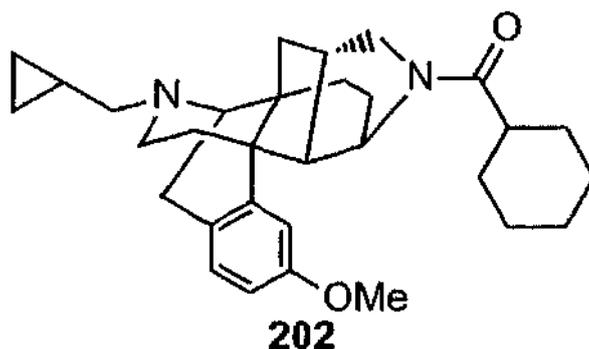
- 10 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 201 y el clorhidrato del mismo (2 mg, 5 %) usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.
- 15 Compuesto 201 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,75-1,10 (m, 2H), 1,40-2,00 (m, 4H), 2,00-2,30 (m, 1H), 2,80-3,10 (m, 2H), 3,20-3,95 (m, 8H), 3,95-4,10 (m, 2H), 4,25-4,55 (m, 1H), 4,90-5,10 (m, 2H), 6,70-6,80 (m, 2H), 7,00-7,25 (m, 4H), 7,25-7,45 (m, 2H).

(Ejemplo 151)

- 20 (1S,5aS,6R,11bR)-3-(Ciclohexilmetil)-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (204)

(1) Síntesis de ciclohexil[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]metanona (202)

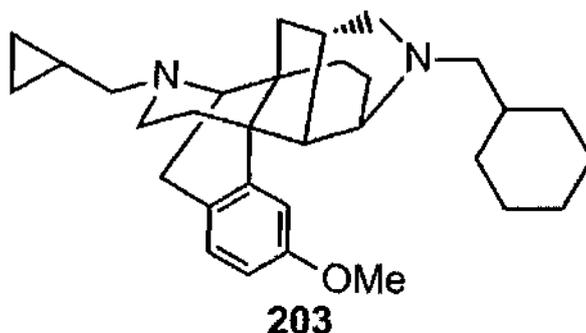
- 25 [Fórmula 181]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 33, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 202 usando el compuesto 77 (25 mg, 0,069 mmol) y cloruro de ciclohexanocarbonilo (19 μ l, 0,14 mmol).

5 (2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-(ciclohexilmetil)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (203)

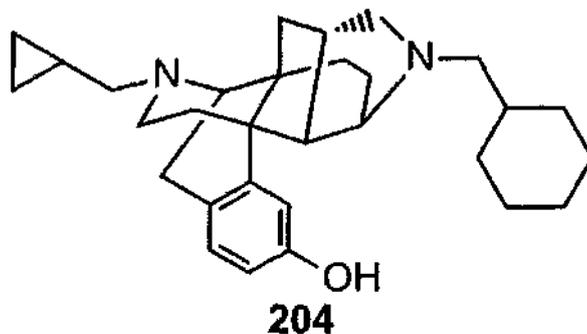
[Fórmula 182]



10 En una atmósfera de argón, el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente se disolvió en THF (1 ml), se añadió a la solución una solución de complejo de borano-THF en THF (1,0 mol/l, 0,36 ml, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se concentraron a presión reducida, y se añadió ácido clorhídrico 6 M (5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo, a continuación se ajustó a pH 11 con carbonato potásico, y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron para obtener un producto en bruto del compuesto del título 203.

15 (3) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-(ciclohexilmetil)-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (204)

[Fórmula 183]



25 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 204 y el clorhidrato del mismo (18 mg, 51 %) usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente. Compuesto 204 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 0,95-2,00 (m, 18H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 3H), 3,10-3,55 (m, 7H), 3,71 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,18 (dd, J = 6,3, 17,1 Hz, 1H), 6,72-6,78 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

30

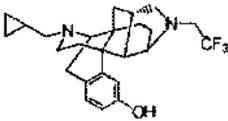
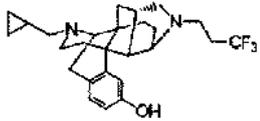
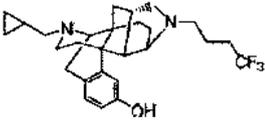
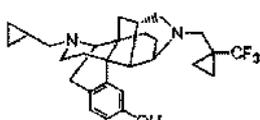
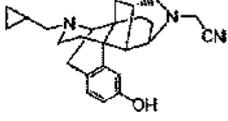
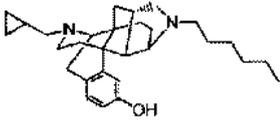
(Ejemplos 152 a 162)

Usando el compuesto 77, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 152 a 162 (base libres y los clorhidratos de los mismos) de acuerdo con los métodos que se mencionan en las Tablas 12 y 13.

35

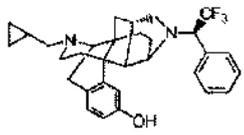
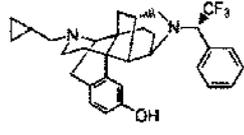
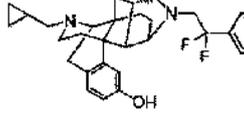
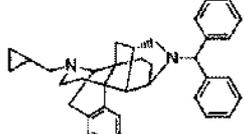
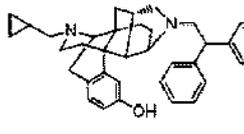
[Tabla 12]

Tabla 12

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 152	205		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,53 (m, 1H), 0,54-0,62 (m, 1H), 0,70-0,85 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 1H), 1,28-1,45 (m, 1H), 1,71-1,76 (m, 4H), 1,77-2,00 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,74-2,33 (m, 1H), 3,07 (dd, J = 7,3, 13,2 Hz, 2H), 3,23-3,43 (m, 6H), 3,52-3,86 (m, 1H), 4,02-4,12 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 2H), 4,24-4,34 (m, 2H), 8,72-6,77 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H).	h
Ejemplo 153	206		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,25-1,45 (m, 1H), 1,50-1,75 (m, 4H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,72-2,90 (m, 3H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,20-3,85 (m, 9H), 4,00-4,25 (m, 3H), 6,72-6,78 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H).	h
Ejemplo 154	207		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 1,00-1,20 (m, 1H), 1,20-1,40 (m, 1H), 1,50-1,80 (m, 3H), 1,80-2,20 (m, 3H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,72-2,85 (m, 1H), 2,85-3,10 (m, 2H), 3,20-3,75 (m, 11H), 4,00-4,20 (m, 3H), 6,70-6,78 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	h
Ejemplo 155	208		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,65 (m, 2H), 0,65-0,90 (m, 2H), 1,10-1,50 (m, 6H), 1,50-1,80 (m, 4H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,60-2,85 (m, 1H), 2,95-3,15 (m, 2H), 3,20-3,55 (m, 6H), 3,58 (s, 2H), 3,70-3,95 (m, 2H), 4,10-4,30 (m, 2H), 6,70-6,80 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	h
Ejemplo 156	209		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-1,00 (m, 3H), 1,00-1,30 (m, 1H), 1,40-1,85 (m, 4H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,00-2,30 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,20-3,70 (m, 7H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,80-4,10 (m, 1H), 4,19 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,70-6,80 (m, 2H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H).	i
Ejemplo 157	210		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 0,85-2,00 (m, 18H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,72-2,90 (m, 1H), 2,90-3,55 (m, 10H), 3,55-3,75 (m, 1H), 3,95-4,25 (m, 3H), 6,60-6,80 (m, 2H), 7,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H).	h

[Tabla 13]

Tabla 13

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 158	211		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,55 (m, 2H), 0,65-0,85 (m, 2H), 0,85-1,00 (m, 1H), 1,00-1,20 (m, 1H), 1,40-1,55 (m, 1H), 1,55-1,85 (m, 4H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 1H), 2,95-3,20 (m, 2H), 3,20-3,60 (m, 7H), 3,60-3,80 (m, 1H), 4,13 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,90-5,20 (m, 1H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 5H).	i
Ejemplo 159	212		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,80 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,00-1,40 (m, 2H), 1,40-2,00 (m, 5H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 2H), 2,90-3,20 (m, 3H), 3,20-3,50 (m, 6H), 4,00-4,20 (m, 2H), 5,00-5,20 (m, 1H), 8,80-6,80 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40-7,70 (m, 5H).	i
Ejemplo 160	213		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,80 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 1,10-1,20 (m, 2H), 1,50-2,00 (m, 5H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,74-2,86 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,20-3,75 (m, 9H), 3,75-4,40 (m, 3H), 6,70-6,76 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48-7,66 (m, 5H).	h
Ejemplo 161	214		(Base libre, CD ₃ OD) δ 0,10-0,20 (m, 2H), 0,43-0,58 (m, 3H), 0,75-0,93 (m, 1H), 1,05-1,30 (m, 2H), 1,35-1,58 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,30-2,52 (m, 3H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,75-3,06 (m, 5H), 3,08-3,15 (m, 1H), 3,20-3,40 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 6,44-6,54 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08-7,26 (m, 6H), 7,36-7,48 (m, 4H).	i
Ejemplo 162	215		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,42-0,58 (m, 2H), 0,68-0,85 (m, 2H), 1,18-1,88 (m, 7H), 2,04-2,20 (m, 1H), 2,63-2,81 (m, 1H), 2,85-3,09 (m, 2H), 3,09-3,52 (m, 7,6H), 3,64 (d, J = 6,3 Hz, 0,7H), 3,76 (dd, J = 8,8, 12,2 Hz, 0,7H), 3,89-4,06 (m, 3H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,51 (t, J = 7,3 Hz, 0,7H), 4,58 (t, J = 6,8 Hz, 0,3H), 6,55 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,61 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 6,68-6,68 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,19-7,53 (m, 9H).	h

Síntesis de los métodos mencionados en las Tablas

Método h: método descrito en el Ejemplo 151

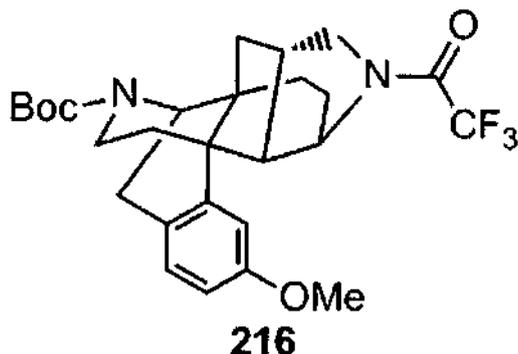
5 Método i: método descrito en el Ejemplo 58

(Ejemplo 163)

10 (1S,5aS,6R,11bR)-14-Metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (219)

(1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-10-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c"octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-14-carboxilato de t-butilo (216)

15 [Fórmula 184]

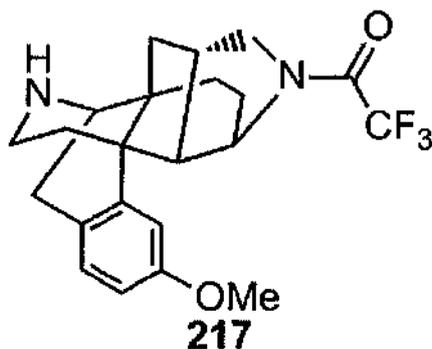


De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título 216 (68 mg, 79 %) usando el compuesto 147 (68 mg, 0,17 mmol) y anhídrido trifluoroacético (71 μ l, 0,51 mmol).

5

(2) Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1-[(1S,5aS,6R,11bR)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahydro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]etanona (217)

[Fórmula 185]



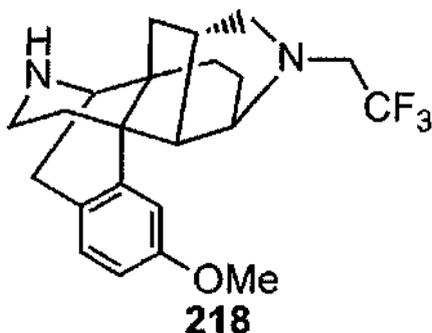
10

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 120, (4), se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 217 usando el compuesto 216 (68 mg, 0,13 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

15

(3) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-10-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (218)

[Fórmula 186]



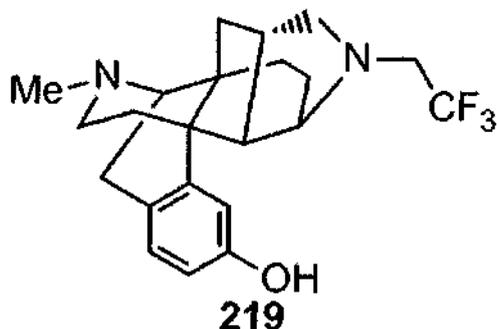
20

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 151, (2), se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 218 usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente.

25

(4) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol(219)

[Fórmula 187]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 8, se obtuvieron el compuesto del título 219 y el clorhidrato del mismo (5 mg, 39 %) usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (3) mencionado anteriormente.

5 Compuesto 219 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,10-1,25 (m, 1H), 1,45-1,75 (m, 4H), 1,75-1,95 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,10-3,50 (m, 6H), 3,75-4,05 (m, 5H), 6,65-6,80 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

(Ejemplo 164)

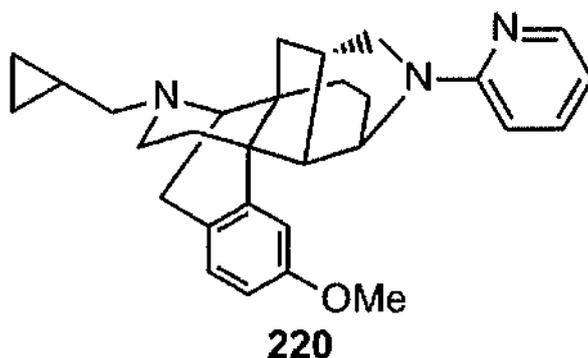
10

(1S,5aS,6R,11bR)-14-(Ciclopropilmetil)-3-(piridin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (221)

15

(1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-3-(piridin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (220)

[Fórmula 188]

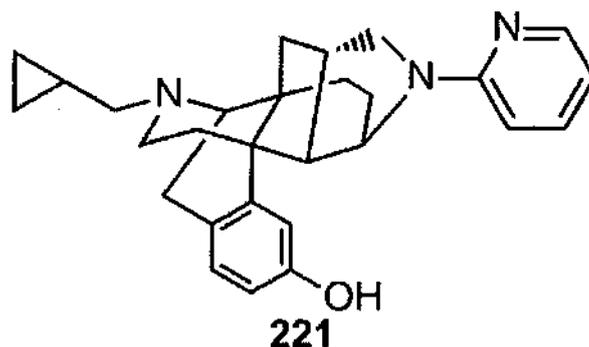


20 En una atmósfera de argón, el compuesto 77 (30 mg, 0,082 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml), se añadieron a la solución acetato de paladio (2 mg, 8,2 μmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (9 mg, 0,016 mmol), 2-bromopiridina (16 μl, 0,16 mmol) y t-butoxido sódico (24 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite, y a continuación se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 220.

25

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-(piridin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (221)

[Fórmula 189]



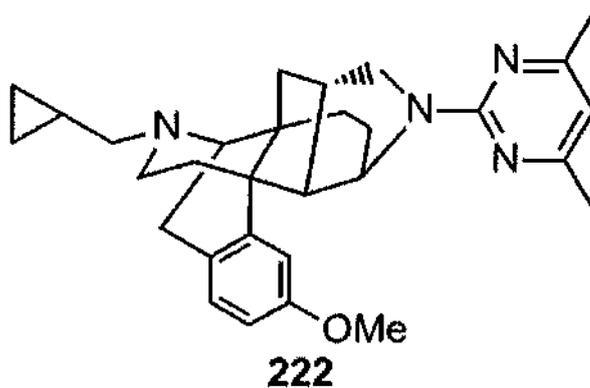
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 221 y el clorhidrato del mismo (5 mg, 12 %) usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

5 Compuesto 221 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 1,00-1,10 (m, 1H), 1,10-1,20 (m, 1H), 1,20-1,50 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 1H), 3,00-3,20 (m, 2H), 3,20-3,60 (m, 5H), 3,80 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,20 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,85-6,95 (m, 1H), 6,95-7,10 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80-8,00 (m, 2H).

10 **(Ejemplo 165)**

Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (222)

15 [Fórmula 190]



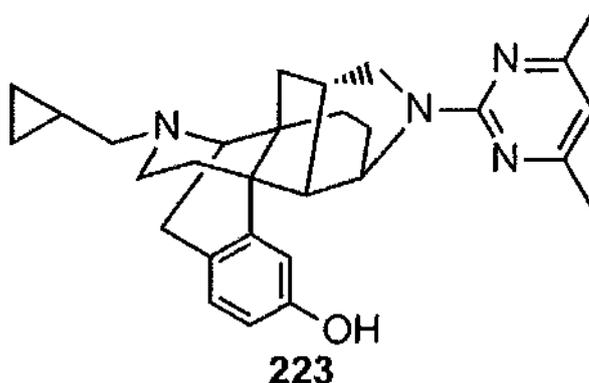
20 En una atmósfera de argón, el compuesto 77 (23 mg, 0,06 mmol) se disolvió en acetonitrilo (4 ml), se añadieron a la solución carbonato potásico (27 mg, 0,20 mol) y 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (14 mg, 0,10 mmol), y la mezcla se agitó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 222 y el clorhidrato del mismo.

25 Compuesto 222 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,05-0,15 (m, 2H), 0,43-0,53 (m, 2H), 0,76-0,88 (m, 2H), 1,10-1,30 (m, 2H), 1,37-1,55 (m, 2H), 1,60-1,73 (m, 1H), 1,94-2,06 (m, 2H), 2,10-2,38 (m, 8H), 2,52-2,63 (m, 1H), 2,92 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 3,00-3,16 (m, 3H), 3,38 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,86 (dd, J = 7,8, 11,7 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 5,4, 8,3 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,68 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

30 **(Ejemplo 166)**

Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (223)

35 [Fórmula 191]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 223 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 222.

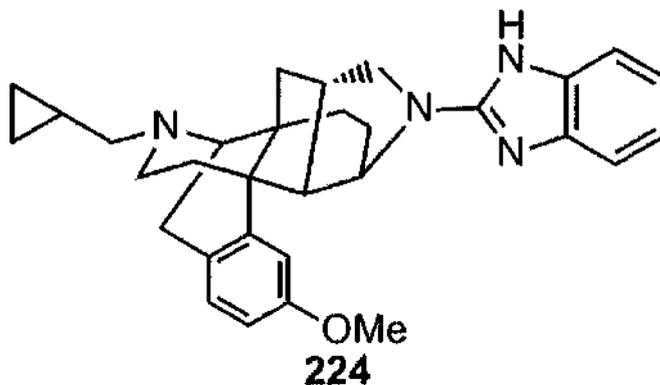
- 5 Compuesto 223 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,05-0,14 (m, 2H), 0,42-0,53 (m, 2H), 0,76-0,90 (m, 2H), 1,08-1,28 (m, 2H), 1,37-1,72 (m, 3H), 1,93-2,07 (m, 2H), 2,17-2,37 (m, 8H), 2,55-2,61 (m, 1H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,96-3,14 (m, 3H), 3,32-3,43 (m, 1H), 3,67 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 7,8 Hz, 11,7 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 5,7, 8,3 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 2,9, 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

10 **(Ejemplo 167)**

(1S,5aS,6R,11bR)-3-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (225)

- 15 (1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (224)

[Fórmula 192]

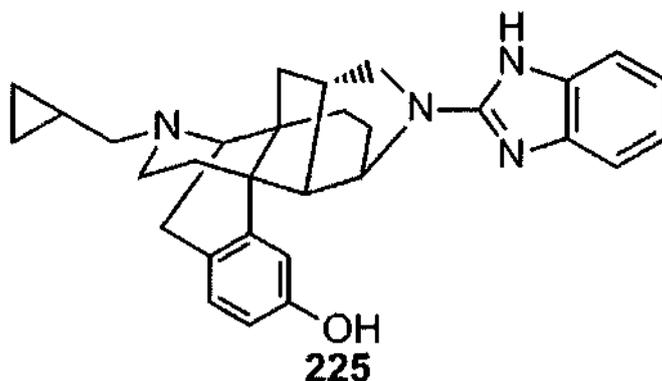


- 20 En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto 77 (30 mg, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadieron 2-cloro-1H-benzoimidazol (25 mg, 0,16 mmol), diisopropiltilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) y yoduro de cobre(I) (1 mg, 1 μmol), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con cloroformo, y se lavó con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 224 (30 mg, 76 %) en forma de un aceite de color pardo.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,09-0,19 (m, 2H), 0,45-0,53 (m, 2H), 0,78-0,94 (m, 2H), 1,17-1,28 (m, 2H), 1,40-1,53 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 1H), 1,90-2,13 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 2H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 2H), 3,05-3,25 (m, 3H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,84-3,92 (m, 1H), 4,31-4,38 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,71 (dd, J = 2,9, 7,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 3,4,5,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H).

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (225)

- 35 [Fórmula 193]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 225 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 224 que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

5 Compuesto 225 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,70-0,87 (m, 2H), 1,00-1,21 (m, 2H), 1,44 (dd, J = 6,8, 14,6 Hz, 1H), 1,60-1,80 (m, 1H), 1,62 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,77-2,88 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 7,8, 13,8 Hz, 1H), 3,15-3,56 (m, 7H), 3,86 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,22 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,47-4,57 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H).

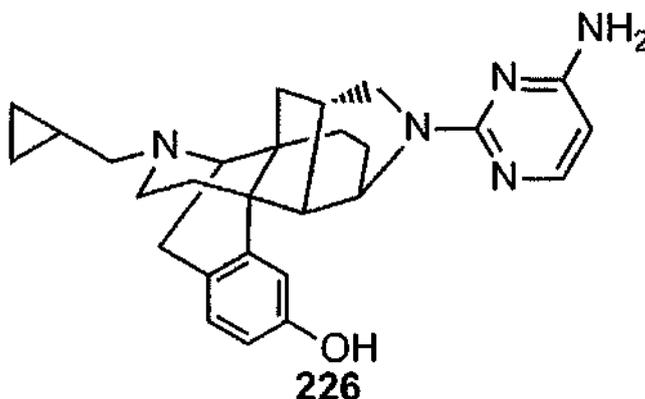
10

(Ejemplo 168)

Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-(4-aminopirimidin-2-il)-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (226)

15

[Fórmula 194]



20 En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto 77 (30 mg, 0,08 mmol) en THF (2 ml) se añadieron 4-amino-2-cloropirimidina (19 mg, 0,15 mmol) y diisopropiletamina (0,04 ml, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, a continuación se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. Usando el producto en bruto obtenido, se obtuvieron el compuesto del título 226 y el clorhidrato del mismo de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6.

25

Compuesto 226 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,05-0,15 (m, 2H), 0,40-0,50 (m, 2H), 0,72-0,90 (m, 2H), 1,10-1,30 (m, 2H), 1,32-1,50 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,85-1,98 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,22-2,38 (m, 2H), 2,50-2,59 (m, 1H), 2,73-2,90 (m, 2H), 2,92-3,10 (m, 3H), 3,37 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,69-3,77 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,64 (s a, 2H), 5,69 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,81 (s a, 1H), 7,84 (s a, 1H).

30

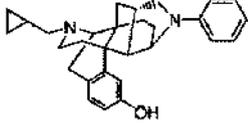
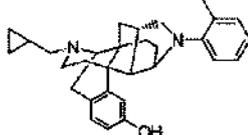
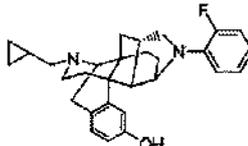
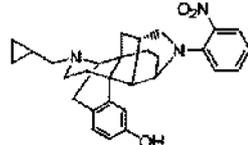
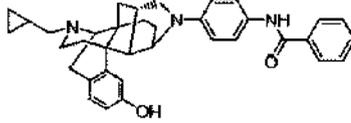
(Ejemplos 169 a 200)

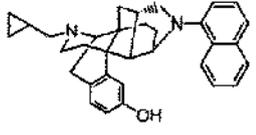
Usando el compuesto 77, se obtuvieron los compuestos de Ejemplos 169 a 200 (base libres y los clorhidratos de los mismos) de acuerdo con los métodos que se mencionan en las Tablas 14 a 19.

35

[Tabla 14]

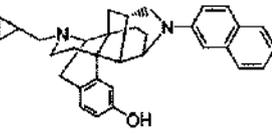
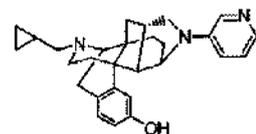
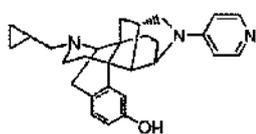
Tabla 14

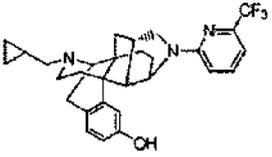
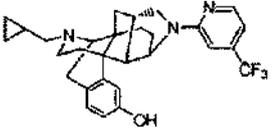
	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 169	227		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,55 (m, 2H), 0,70-1,00 (m, 3H), 1,10-1,20 (m, 1H), 1,35-1,50 (m, 1H), 1,50-1,70 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,20-3,60 (m, 7H), 3,65-3,75 (m, 1H), 4,15 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,20-4,25 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,65-6,75 (m, 2H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 2H).	k
Ejemplo 170	228		Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 1,10-1,30 (m, 2H), 1,40-1,70 (m, 2H), 1,70-2,00 (m, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,95-3,15 (m, 2H), 3,20-3,70 (m, 6H), 3,90-4,30 (m, 4H), 6,60-6,70 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20-7,60 (m, 4H).	k
Ejemplo 171	229		Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-1,00 (m, 4H), 1,00-1,30 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 3H), 1,70-1,90 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,15-3,70 (m, 6H), 3,70-3,90 (m, 1H), 4,13 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 6,65-6,80 (m, 3H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90-7,05 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	k
Ejemplo 172	230		Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-1,00 (m, 3H), 1,00-1,40 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,75-2,95 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,15-3,80 (m, 8H), 4,14 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 6,72 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 8,75-6,90 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	k
Ejemplo 173	231		Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,80 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 0,90-1,10 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,40-1,55 (m, 1H), 1,55-1,60 (m, 1H), 1,80-1,80 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,78-2,86 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 2H), 3,20-3,50 (m, 6H), 3,70-3,85 (m, 1H), 3,85-4,00 (m, 1H), 4,18 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,25-4,40 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95-7,10 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,54-7,80 (m, 1H), 7,84-7,72 (m, 2H), 7,91 (d, J = 7,3 Hz, 2H).	m

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 174	232		Clorhidrato, CD ₃ OD δ 0,40-0,80 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 1,05-1,25 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,80-2,05 (m, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,74-2,86 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 2H), 3,18-3,70 (m, 8H), 4,00-4,12 (m, 1H), 4,12-4,30 (m, 2H), 4,30-4,40 (m, 1H), 8,80-6,65 (m, 1H), 6,67 (dd, J = 2,9, 8,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50-7,75 (m, 4H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H).	m

[Tabla 15]

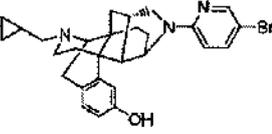
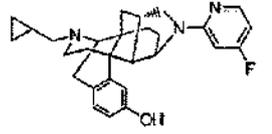
Tabla 15

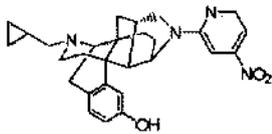
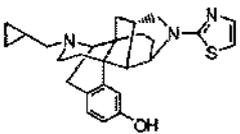
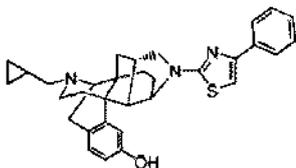
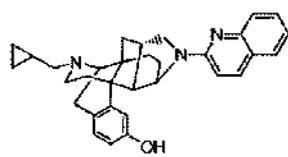
	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 175	233		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,80 (m, 2H), 0,70-1,00 (m, 4H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 4H), 1,75-1,95 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,20-3,55 (m, 5H), 3,65 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 7,8, 10,2 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,60-7,75 (m, 4H).	k
Ejemplo 176	234		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,80 (m, 2H), 0,70-1,05 (m, 3H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,25-1,40 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 3H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,00-3,20 (m, 2H), 3,20-3,55 (m, 5H), 3,62 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,70-3,85 (m, 1H), 4,19 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 8,75 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 5,4, 9,2 Hz, 1H), 7,85-8,00 (m, 2H).	k
Ejemplo 177	235		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,80 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 1,00-1,25 (m, 2H), 1,25-1,50 (m, 1H), 1,50-1,80 (m, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 1H), 3,00-3,20 (m, 2H), 3,20-3,60 (m, 6H), 3,78 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,19 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 8,75 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 2,4, 7,3 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 2,4, 7,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H).	k

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 178	236		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,55 (m, 2H), 0,70-1,00 (m, 3H), 1,10-1,20 (m, 1H), 1,40-1,70 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,15-3,55 (m, 5H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,45-4,60 (m, 2H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55-7,83 (m, 1H).	m
Ejemplo 179	237		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,80 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 0,95-1,10 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,00-3,20 (m, 2H), 3,20-3,55 (m, 8H), 3,80 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,19 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,9 Hz, 1H).	m

[Tabla 16]

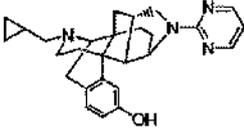
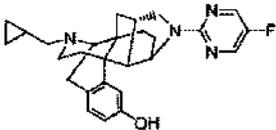
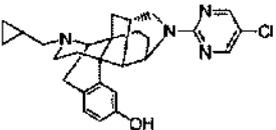
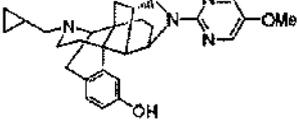
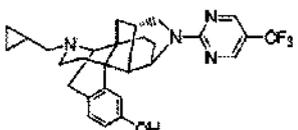
Tabla 16

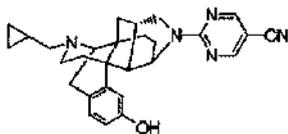
	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 180	238		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 0,95-1,10 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,25-1,40 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 3,00-3,20 (m, 2H), 3,20-3,55 (m, 6H), 3,79 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 7,8, 11,7 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97-8,05 (m, 2H).	k
Ejemplo 181	239		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,55 (m, 1H), 0,55-0,68 (m, 1H), 0,68-0,90 (m, 2H), 0,95-1,15 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 1H), 1,25-1,45 (m, 1H), 1,50-1,75 (m, 3H), 1,85-2,05 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 3,00-3,15 (m, 1H), 3,15-3,68 (m, 7H), 3,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,90-4,05 (m, 1H), 4,15-4,30 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78-6,95 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99 (s a, 1H).	m

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 182	240		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 1,00-1,25 (m, 2H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 3,10-3,60 (m, 7H), 3,30-4,00 (m, 1H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,65-4,75 (m, 1H), 6,76 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 3,10-8,20 (m, 1H).	m
Ejemplo 183	241		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 0,90-1,05 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,40-1,55 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 3,00-3,60 (m, 8H), 3,81 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,21 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,35-4,50 (m, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 6,99 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,4 Hz, 1H).	m
Ejemplo 184	242		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,55 (m, 2H), 0,85-0,90 (m, 2H), 0,90-1,10 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,50-1,85 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,15-3,60 (m, 7H), 3,87 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,22 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H).	m
Ejemplo 185	243		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,65 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 1,10-1,25 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,55-1,80 (m, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,15-3,80 (m, 7H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 4,70-5,00 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80-8,90 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18-7,30 (m, 1H), 7,52 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70-7,85 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99-8,10 (m, 1H), 8,25-8,45 (m, 1H).	m

[Tabla 17]

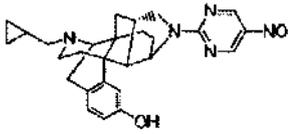
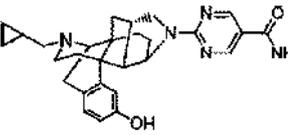
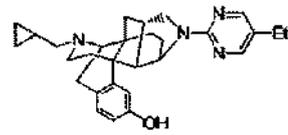
Tabla 17

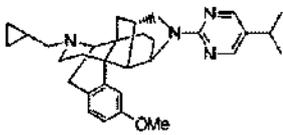
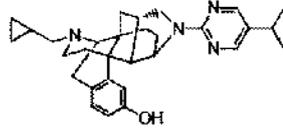
	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 186	244		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,55 (m, 2H), 0,60-0,30 (m, 2H), 0,90-1,10 (m, 1H), 1,10-1,30 (m, 1H), 1,40-1,85 (m, 4H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,00-3,15 (m, 1H), 3,15-3,80 (m, 7H), 3,84 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,21 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 6,70-6,85 (m, 2H), 8,35 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,55 (s a, 2H).	n
Ejemplo 187	245		(Base libre, CDCl ₃) δ 0,05-0,15 (m, 2H), 0,42-0,53 (m, 2H), 0,75-0,93 (m, 2H), 1,10-1,30 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 2H), 1,60-1,73 (m, 1H), 1,88-2,11 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,80-2,96 (m, 2H), 3,00-3,16 (m, 3H), 3,42 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 7,8, 11,2 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 5,9, 7,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 2,4, 7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,24 (s a, 2H).	n
Ejemplo 188	246		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 0,85-1,05 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,40-1,55 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,10-3,55 (m, 7H), 3,79 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 7,8, 11,7 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,54 (s a, 2H).	n
Ejemplo 189	247		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,44-0,61 (m, 2H), 0,69-0,88 (m, 2H), 0,89-1,05 (m, 1H), 1,10-1,14 (m, 1H), 1,45 (dd, J = 7,3, 14,6 Hz, 1H), 1,54-1,75 (m, 3H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 3,00-3,48 (m, 8H), 3,30 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,00 (dd, J = 7,3, 11,2 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,62-4,70 (m, 1H), 8,70-8,32 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,30 (s, 2H).	n
Ejemplo 190	248		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,56 (m, 2H), 0,70-0,97 (m, 3H), 1,09-1,22 (m, 1H), 1,45-1,68 (m, 4H), 1,31-1,93 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 1H), 2,77-2,88 (m, 1H), 2,93-3,10 (m, 2H), 3,18-3,42 (m, 5H), 3,49 (dd, J = 6,3, 19,5 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,16 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,64-4,72 (m, 1H), 8,73 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).	n

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 191	249		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,56 (m, 2H), 0,70-0,97 (m, 3H), 1,07-1,21 (m, 1H), 1,44-1,68 (m, 4H), 1,82-1,93 (m, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 2,74-2,90 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,18-3,42 (m, 5H), 3,49 (dd, J = 6,3, 19,5 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 7,8, 12,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,9 Hz, 1H).	n

[Tabla 18]

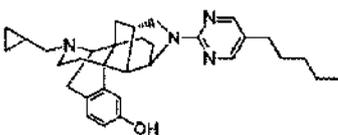
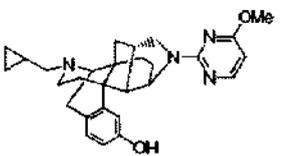
Tabla 18

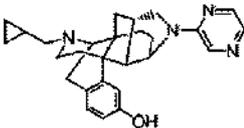
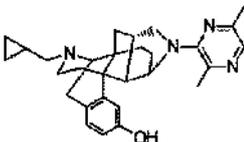
	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 192	250		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,48-0,58 (m, 2H), 0,73-0,86 (m, 2H), 0,85-1,02 (m, 1H), 1,09-2,00 (m, 1H), 1,48-1,70 (m, 4H), 1,82-1,95 (m, 1H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,77-2,90 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,18-3,55 (m, 6H), 3,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 8,3, 11,2 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,70-4,90 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 3,4 Hz, 1H).	n
Ejemplo 193	251		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,62 (m, 2H), 0,70-0,88 (m, 2H), 0,92-1,09 (m, 1H), 1,12-1,23 (m, 1H), 1,50 (dd, J = 6,8, 15,1 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,87 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 3,07 (dd, J = 7,8, 13,2 Hz, 1H), 3,15-3,53 (m, 7H), 3,88 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 7,8, 12,2 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,70-5,00 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H).	n
Ejemplo 194	252		(Base libre, CDCl ₃) δ 0,03-0,17 (m, 2H), 0,35-0,55 (m, 2H), 0,75-0,93 (m, 2H), 1,12-1,27 (m, 5H), 1,35-1,42 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,88-2,14 (m, 2H), 2,23-2,37 (m, 2H), 2,42 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,53-2,83 (m, 1H), 2,76-2,94 (m, 2H), 3,04-3,17 (m, 3H), 3,37-3,48 (m, 1H), 3,89 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 7,8, 11,7 Hz, 1H), 4,81-4,70 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s a, 2H).	n

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 195	253		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,48-0,60 (m, 2H), 0,70-1,00 (m, 3H), 1,10-1,20 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 1H), 2,72-2,88 (m, 1H), 2,38-2,99 (m, 1H), 3,02-3,17 (m, 2H), 3,20-3,70 (m, 5H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,95-4,08 (m, 1H), 4,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,65-4,75 (m, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,41 (s a, 2H).	n
Ejemplo 196	254		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,70-0,83 (m, 2H), 0,91-1,05 (m, 1H), 1,10-1,22 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,40-1,52 (m, 1H), 1,52-1,71 (m, 3H), 1,83-2,02 (m, 2H), 2,13-2,30 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,10-3,70 (m, 6H), 3,81 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,19 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,65-4,78 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,42 (s a, 2H).	n

[Tabla 19]

Tabla 19

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 197	255		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,62 (m, 2H), 0,68-0,88 (m, 2H), 0,88-1,07 (m, 4H), 1,12-1,24 (m, 1H), 1,30-1,52 (m, 5H), 1,55-1,75 (m, 5H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,22 (dt, J = 4,9, 14,1 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,75-2,88 (m, 1H), 3,04-3,56 (m, 8H), 3,83 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,97-4,09 (m, 1H), 4,19 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,68-4,75 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,44 (s a, 2H).	n
Ejemplo 198	256		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,64 (m, 2H), 0,69-0,88 (m, 2H), 0,94-1,12 (m, 1H), 1,12-1,25 (m, 1H), 1,27-1,40 (m, 0,4H), 1,54-1,76 (m, 3,6H), 1,85-2,03 (m, 1H), 2,16-2,30 (m, 1H), 2,73-2,87 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,15-3,56 (m, 7,6H), 3,76 (d, J = 11,2 Hz, 0,6H), 3,37-4,03 (m, 2,8H), 4,07 (s, 1,2H), 4,20-4,26 (m, 1,4 H), 4,46-4,54 (m, 0,4H), 6,37-6,45 (m, 1H), 6,70-6,83 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 3,9, 8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,8 Hz, 0,4H), 3,01 (d, J = 7,3 Hz, 0,6H).	n

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 199	257		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,70-0,95 (m, 2H), 0,95-1,10 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,35-1,50 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,03-3,13 (m, 1H), 3,13-3,55 (m, 7H), 3,84 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 7,8, 11,7 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,32 (s a, 1H).	m
Ejemplo 200	258		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 0,90-1,05 (m, 1H), 1,10-1,22 (m, 1H), 1,23-1,40 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,61-1,72 (m, 2H), 1,83-1,95 (m, 1H), 2,12-2,30 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,76-2,85 (m, 1H), 3,00-3,18 (m, 2H), 3,20-3,52 (m, 5H), 4,12-4,20 (m, 2H), 4,26 (dd, J = 8,3, 11,2 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H).	m

Métodos de síntesis mencionados en las Tablas

Método k: métodos descritos en los Ejemplos 26 y 6

Método m: método descrito en el Ejemplo 164

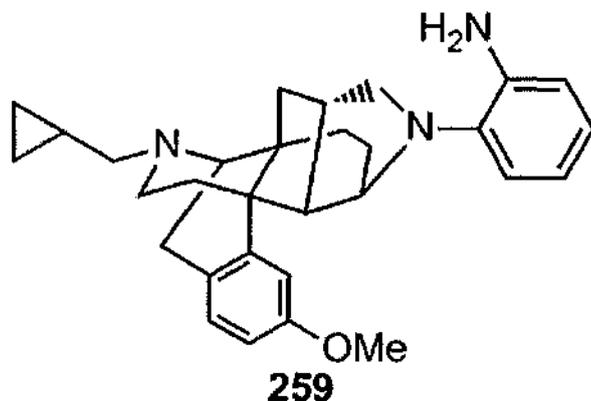
5 Método n: métodos descritos en los Ejemplos 165 y 166.

(Ejemplo 201)

10 (1S,5aS,6R,11bR)-3-(2-Aminofenil)-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (260)

(1) Síntesis de 2-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]anilina (259)

15 [Fórmula 195]



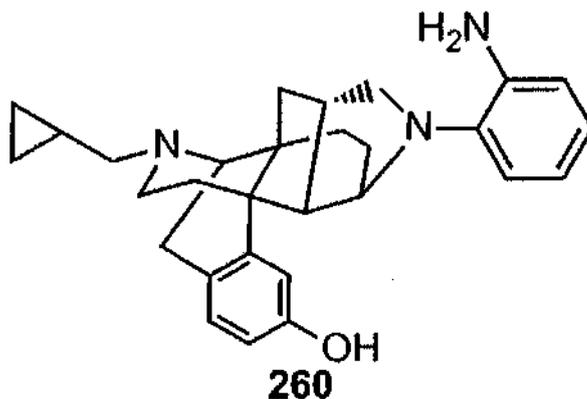
20 El compuesto 230 (120 mg, 0,25 mmol) que se preparó en el Ejemplo 172 se disolvió en etanol (2 ml) y agua (0,5 ml), se añadieron a la solución cinc (480 mg) y cloruro de calcio (19 mg, 0,17 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título

259.

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-(2-aminofenil)-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (260)

5

[Fórmula 196]



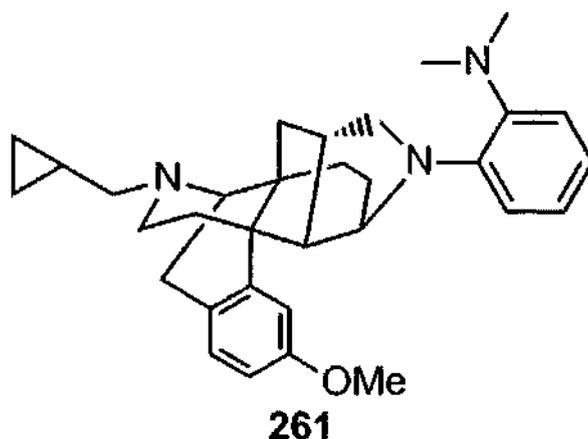
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 260 y el clorhidrato del mismo (10 mg, 44 %) usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente. Compuesto 260 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,70-1,00 (m, 3H), 1,10-1,40 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,70-2,88 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,00-3,15 (m, 1H), 3,20-3,55 (m, 6H), 3,60-3,75 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,17 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H).

(Ejemplo 202)

(1S,5aS,6R,11bR)-14-(Ciclopropilmetil)-3-[2-(dimetilamino)fenil]-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (262)

(1) Síntesis de 2-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]-N,N-dimetilanilina (261)

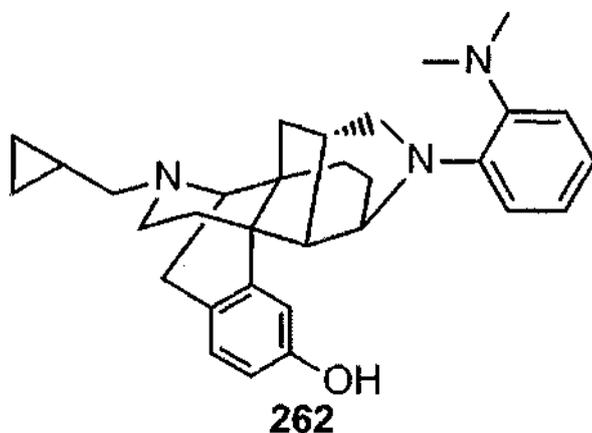
25 [Fórmula 197]



A una solución del compuesto 259 (50 mg, 0,11 mmol) que se preparó en el Ejemplo 201, (1) en metanol (1 ml) se añadieron cloruro de cinc (7 mg, 0,06 mmol) y formaldehído acuoso (37 %, 37 μl, 0,5 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción cianoborohidruro sódico (8 mg, 0,13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 261.

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-[2-(dimetilamino)fenil]-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (262)

[Fórmula 198]



5

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 262 y el clorhidrato del mismo (12 mg, 36 %) usando el compuesto 261 (30 mg, 0,06 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

10 Compuesto 262 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,40-0,65 (m, 2H), 0,70-0,95 (m, 3H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,25-1,40 (m, 1H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,90-1,95 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,74-2,86 (m, 1H), 2,94-3,12 (m, 2H), 3,12-3,55 (m, 5H), 3,26 (s, 6H), 3,55-3,75 (m, 4H), 4,21 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H).

15

(Ejemplos 203 y 204)

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 201, se obtuvieron los compuestos de Ejemplos 203 y 204 (bases libres y los clorhidratos de los mismos).

20

[Tabla 20]

Tabla 20

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H
Ejemplo 203	263		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,40-0,65 (m, 2H), 0,70-0,95 (m, 3H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 3,00-3,18 (m, 2H), 3,20-3,43 (m, 5H), 3,43-3,80 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 1H), 4,17 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H).
Ejemplo 204	264		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,70-0,85 (m, 2H), 0,90-1,05 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,25-1,35 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,74-2,86 (m, 1H), 3,00-3,20 (m, 2H), 3,20-3,55 (m, 6H), 3,63 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 7,8, 10,7 Hz, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 5,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 2,0, 7,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H).

25 (Ejemplo 205)

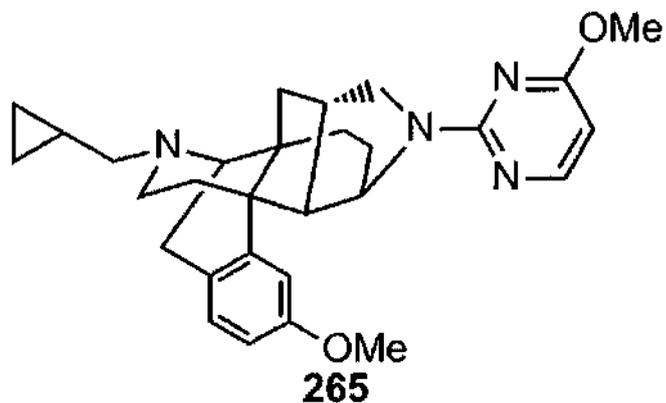
2-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(Ciclopropilmetil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-

e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]pirimidin-4(3H)-ona (267)

(1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-3-(4-metoxipirimidin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (265)

5

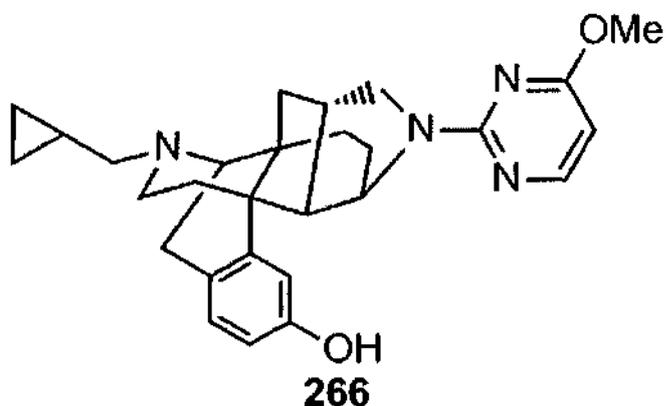
[Fórmula 199]



10 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 165, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 265 usando el compuesto 77 (30 mg, 0,08 mmol) y 2-cloro-4-metoxipirimidina (18 mg, 0,12 mmol).

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-(4-metoxipirimidin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (266)

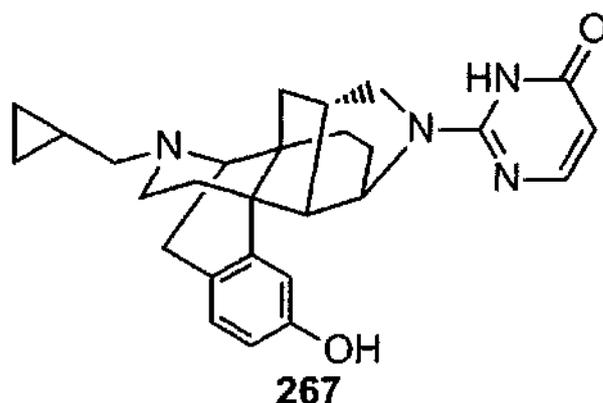
15 [Fórmula 200]



20 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 266 usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

(3) Síntesis de 2-[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-4,5,6,7-tetrahydro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]pirimidin-4(3H)-ona (267)

[Fórmula 201]



El producto en bruto que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente se disolvió en ácido clorhídrico 6 M, y la solución se agitó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se ajustó a pH 10 con amoníaco acuoso al 6 %. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 267 y el clorhidrato del mismo (11 mg, 28 %).

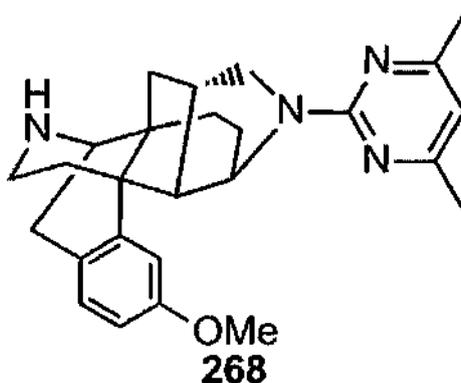
Compuesto 267 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,45-0,63 (m, 2H), 0,70-0,78 (m, 2H), 0,78-1,10 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,27-1,52 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 3H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,14-2,30 (m, 1H), 2,76-2,87 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,12-3,55 (m, 7H), 3,72-3,88 (m, 1H), 3,92-4,12 (m, 1H), 4,21 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,45-5,02 (m, 1H), 6,06-6,26 (m, 1H), 6,71-6,80 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60-7,93 (m, 1H).

(Ejemplo 206)

(1S,5aS,6R,11bR)-3-(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)-14-metil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (269)

(1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (268)

[Fórmula 202]

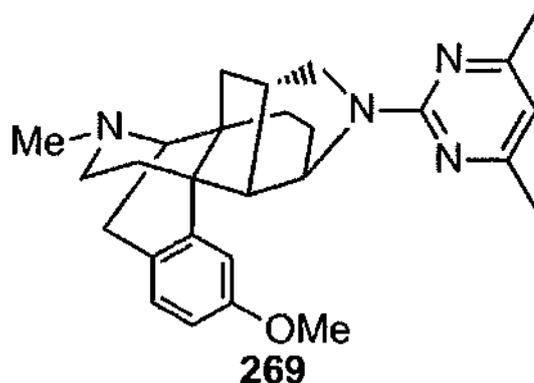


De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 71, el compuesto del título 268 (91 mg, 52 %) se obtuvo usando el compuesto 222 (198 mg, 0,42 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,75-0,90 (m, 1H), 1,10-1,20 (m, 1H), 1,25-1,35 (m, 1H), 1,35-1,55 (m, 2H), 1,60-1,85 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,85 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 2,95-3,20 (m, 4H), 3,51 (dd, J = 6,8, 18,5 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,88 (dd, J = 7,8, 11,7 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 5,4, 8,8 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,71 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-10-metoxi-14-metil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (269)

[Fórmula 203]



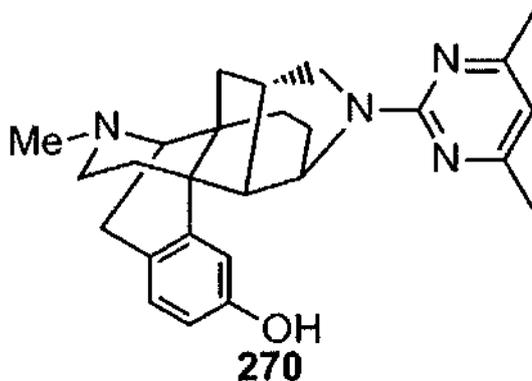
En una atmósfera de argón, el compuesto 268 (18 mg, 0,04 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente se disolvió en acetonitrilo (0,5 ml), se añadió a la solución yoduro de metilo (5,0 μ l, 0,09 mmol) y carbonato potásico (18 mg, 0,13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 269 y el clorhidrato del mismo (11 mg, 55 %).

Compuesto 269 (clorhidrato) RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,85-1,00 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,45 (s a, 3H), 2,52 (s a, 3H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 3,00-3,12 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,26-3,60 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 3,84-3,90 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H).

(Ejemplo 207)

Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-14-metil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (270)

[Fórmula 204]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 270 y el clorhidrato del mismo (13,4 mg, 95 %) usando el compuesto 269 (13 mg, 0,03 mmol).

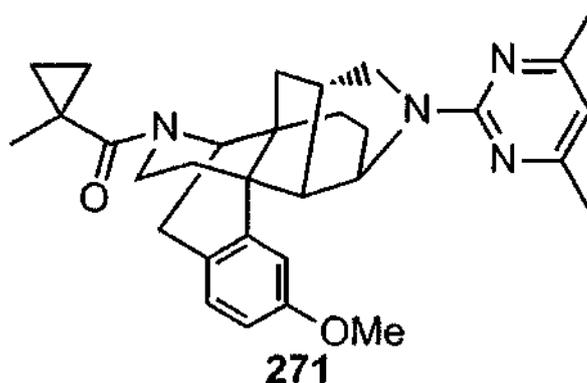
Compuesto 270 (clorhidrato) RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,92-1,07 (m, 1H), 1,37-1,52 (m, 1H), 1,53-1,71 (m, 3H), 1,83-1,95 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,45 (s a, 3H), 2,52 (s a, 3H), 2,78-2,89 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 3,03-3,14 (m, 1H), 3,15-3,55 (m, 6H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,99-4,13 (m, 1H), 6,72-6,82 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

(Ejemplo 208)

(1S,5aS,6R,11bR)-3-(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)-14-[(1-metilciclopropil)metil]-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (273)

(1) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-14-il](1-metilciclopropil)metanona (271)

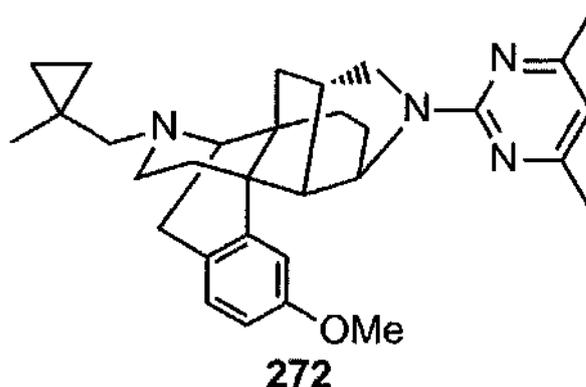
[Fórmula 205]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 106, (3), se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 271 usando el compuesto 268 (18 mg, 0,04 mmol) que se preparó en el Ejemplo 206, (1) y ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (6 mg, 0,07 mmol).

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-10-metoxi-14-[(1-metilciclopropil)metil]-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (272)

10 [Fórmula 206]

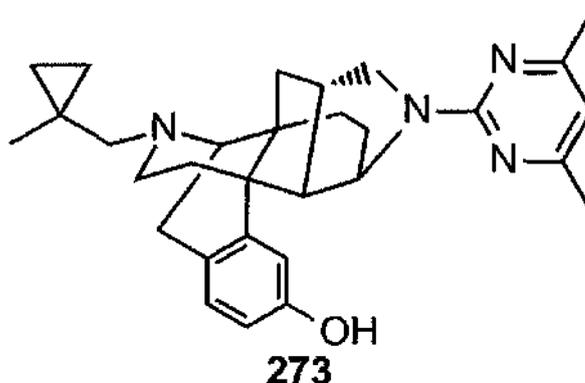


De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 106, (5), se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 272 usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

15

(3) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-14-[(1-metilciclopropil)metil]-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (273)

[Fórmula 207]



20

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 273 y el clorhidrato del mismo (12 mg, 56 %) usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente.

25 Compuesto 273 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,50-0,60 (m, 1H), 0,60-0,75 (m, 2H), 0,75-0,85 (m, 1H), 0,90-1,10 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,40-1,55 (m, 1H), 1,55-1,80 (m, 3H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,48 (s a,

6H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,00-3,26 (m, 4H), 3,30-3,55 (m, 5H), 3,87 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,21 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,70-6,80 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

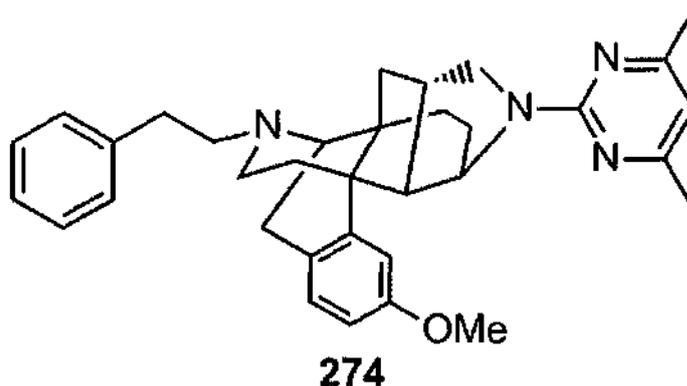
(Ejemplo 209)

5

(1S,5aS,6R,11bR)-3-(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)-14-fenetil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (275)

10 (1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-10-metoxi-14-fenetil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (274)

[Fórmula 208]

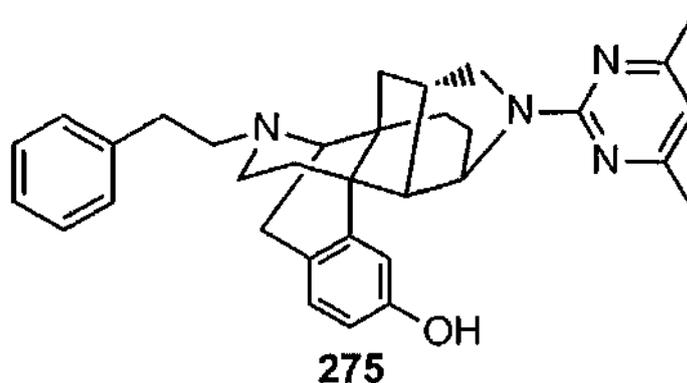


15 En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto 268 (18 mg, 0,04 mmol) que se preparó en el Ejemplo 206, (1) en diclorometano (0,5 ml) se añadieron fenilacetaldehído (15 mg, 0,13 mol) y triacetoxiborohidruro sódico (27 mg, 0,13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió a la mezcla de
20 reacción amoníaco acuoso 6 M (5 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron para obtener un producto en bruto del compuesto del título 274.

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-14-fenetil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (275)

25

[Fórmula 209]



30 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 275 y el clorhidrato del mismo (12 mg, 54 %) usando el compuesto 274 (22 mg, 0,04 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

Compuesto 275 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,95-1,10 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,48 (s a, 6H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,00-3,25 (m, 3H), 3,25-3,65 (m, 9H), 3,85 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,73-6,80 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24-7,38 (m, 5H).

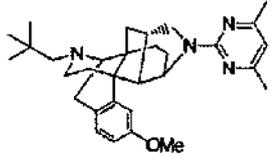
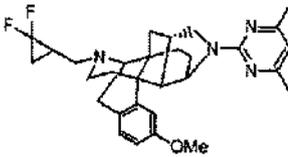
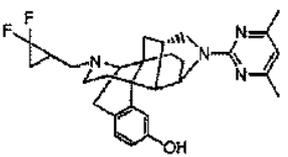
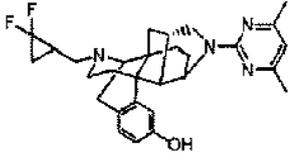
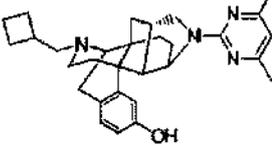
35

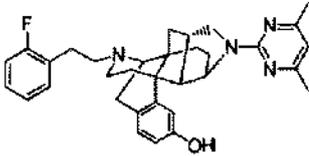
(Ejemplos 210 a 221)

Usando el compuesto 268 que se preparó en el Ejemplo 206, (1), se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 210 a 221 (base libres y los clorhidratos de los mismos) de acuerdo con los métodos que se mencionan en las Tablas 21 y 22.

5 [Tabla 21]

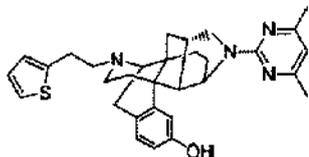
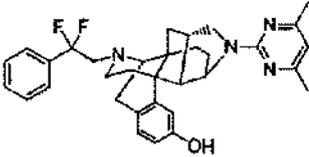
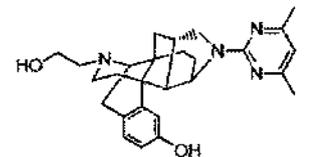
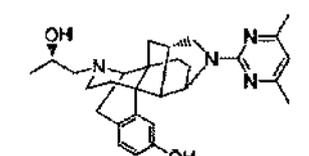
Tabla 21

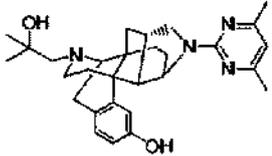
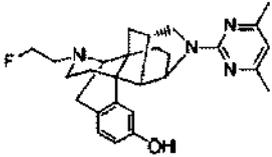
	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 210	276		(Base libre, CDCl ₃) δ 0,80-0,97 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,10-1,60 (m, 6H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,41-2,60 (m, 1H), 2,62-2,74 (m, 1H), 3,01-3,18 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,42-3,68 (m, 3H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,00-4,30 (m, 1H), 4,56-4,67 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	o
Ejemplo 211	277	 Diastereómero A	(Base libre, CDCl ₃) δ 0,74-0,92 (m, 1H), 0,97-1,08 (m, 1H), 1,14-1,25 (m, 2H), 1,35-1,78 (m, 5H), 1,88-2,10 (m, 2H), 2,25 (s a, 6H), 2,45-2,64 (m, 3H), 2,87-3,14 (m, 5H), 3,34 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,86 (dd, J = 7,3, 11,7 Hz, 1H), 4,54-4,62 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	o
Ejemplo 212	278	 Diastereómero A	(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,92-1,08 (m, 1H), 1,37-1,57 (m, 2H), 1,57-1,75 (m, 3H), 1,78-1,96 (m, 2H), 2,17-2,33 (m, 2H), 2,46 (s a, 3H), 2,52 (s a, 3H), 2,73-2,85 (m, 1H), 3,15-3,58 (m, 9H), 3,86 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,00-4,13 (m, 2H), 6,73-6,82 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	o
Ejemplo 213	279	 Diastereómero B	(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,93-1,10 (m, 1H), 1,39-1,53 (m, 1H), 1,56-1,74 (m, 4H), 1,75-1,98 (m, 2H), 2,12-2,21 (m, 2H), 2,46 (s a, 3H), 2,51 (s a, 3H), 2,83-2,98 (m, 1H), 3,10-3,55 (m, 8H), 3,63 (dd, J = 7,3, 13,7 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,95-4,13 (m, 2H), 6,72-6,82 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	o
Ejemplo 214	280		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,90-1,10 (m, 1H), 1,35-1,50 (m, 1H), 1,50-1,70 (m, 3H), 1,80-2,10 (m, 6H), 2,10-2,30 (m, 3H), 2,45 (s a, 3H), 2,52 (s a, 3H), 2,75-2,90 (m, 2H), 3,00-3,20 (m, 2H), 3,20-3,50 (m, 6H), 3,78 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,00-4,15 (m, 1H), 8,72-6,80 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	q

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 215	281		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,95-1,10 (m, 1H), 1,40-1,55 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,46 (s a, 3H), 2,53 (s a, 3H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,06-3,20 (m, 2H), 3,20-3,65 (m, 9H), 3,86 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,00-4,15 (m, 2H), 6,72-6,80 (m, 3H), 7,10-7,24 (m, 3H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H).	o

[Tabla 22]

Tabla 22

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 216	282		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,95-1,10 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,46 (s a, 3H), 2,52 (s a, 3H), 2,94-3,00 (m, 1H), 3,00-3,20 (m, 1H), 3,20-3,70 (m, 10H), 3,86 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,00-4,10 (m, 2H), 6,70-6,80 (m, 3H), 7,00 (dd, J = 3,4, 5,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H).	q
Ejemplo 217	283		(Base libre, CDCl ₃) δ 0,70-0,95 (m, 2H), 0,95-1,15 (m, 1H), 1,20-1,55 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,25 (s a, 6H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,70-3,15 (m, 8H), 3,62 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 7,3, 11,7 Hz, 1H), 4,57-4,65 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,64 (dd, J = 2,9, 8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,38-7,54 (m, 5H).	o
Ejemplo 218	284		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,95-1,10 (m, 1H), 1,40-1,55 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,46 (s a, 3H), 2,52 (s a, 3H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,18-3,56 (m, 8H), 3,80-4,00 (m, 3H), 4,06 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,70-6,80 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	q
Ejemplo 219	285		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,92-1,08 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 1,80-1,95 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,45 (s a, 3H), 2,52 (s a, 3H), 2,35-3,00 (m, 1H), 3,00-3,15 (m, 1H), 3,15-3,60 (m, 8H), 3,86 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,12 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 6,70-6,80 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	p

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H	Método sintético
Ejemplo 220	286		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,92-1,08 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,35-1,50 (m, 1H), 1,52-1,75 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,29-2,45 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,95-3,55 (m, 9H), 3,87 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,23 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,80-5,00 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,72-6,89 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	p
Ejemplo 221	287		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,95-1,10 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,46 (s a, 3H), 2,52 (s a, 3H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,06-3,18 (m, 1H), 3,20-3,95 (m, 9H), 4,07 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,90-5,10 (m, 2H), 6,70-6,80 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	q

Métodos de síntesis mencionados en las Tablas

Método o: método descrito en el Ejemplo 106

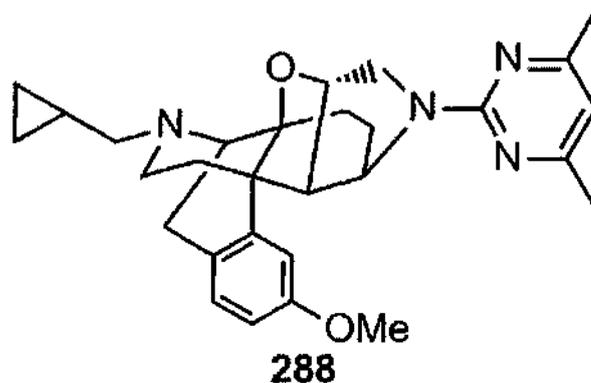
Método p: método descrito en el Ejemplo 107

5 Método q: método descrito en el Ejemplo 11 o el Ejemplo 103.

(Ejemplo 222)

10 Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol (288)

[Fórmula 210]



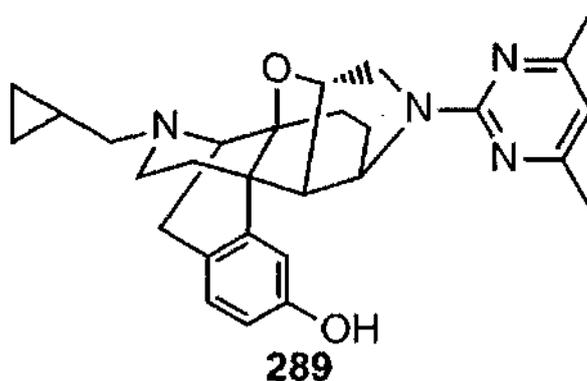
15 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 165, se obtuvieron el compuesto del título 288 (297 mg, 61 %) y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 8 (487 mg, 1,03 mmol).

20 Compuesto 288 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,46-0,60 (m, 2H), 0,73-0,90 (m, 2H), 0,90-1,05 (m, 1H), 1,10-1,24 (m, 1H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,69-1,77 (m, 1H), 1,78-2,00 (m, 2H), 2,35 (dt, J = 5,4, 14,1 Hz, 1H), 2,49 (s a, 3H), 2,54 (s a, 3H), 2,85-2,97 (m, 1H), 3,07 (dd, J = 7,3, 13,7 Hz, 1H), 3,17-3,41 (m, 2H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,03 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 5,4, 13,2 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,96-5,05 (m, 1H), 5,27-5,34 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,90-6,97 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

(Ejemplo 223)

25 Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-ol (289)

[Fórmula 211]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 289 y el clorhidrato del mismo (14,5 mg, 94 %) usando el compuesto 288 (15,8 mg, 0,03 mmol) que se preparó en el Ejemplo 222.

5 Compuesto 289 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,44-0,60 (m, 2H), 0,70-0,92 (m, 2H), 0,95-1,10 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,45-1,57 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,76-2,00 (m, 2H), 2,33 (dd, J = 5,9, 12,1 Hz, 1H), 2,49 (s a, 3H), 2,53 (s a, 3H), 2,87-2,99 (m, 1H), 3,01-3,11 (m, 1H), 3,17-3,50 (m, 4H), 3,54-3,62 (m, 1H), 4,02 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,08-4,19 (m, 1H), 4,35 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,96-5,03 (m, 1H), 5,24-5,34 (m, 1H), 6,75-6,85 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

10

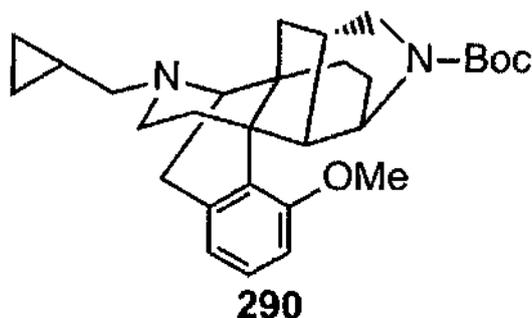
(Ejemplo 224)

(1S,5aS,6R,11bS)-14-(Ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-11-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (293)

15

(1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bS)-14-(ciclopropilmetil)-11-metoxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxilato de t-butilo (290)

[Fórmula 212]



20

En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto 116 (100 mg, 0,29 mmol) que se preparó en el Ejemplo 101 en diclorometano (3 ml) se añadieron trietilamina (162 μl, 1,20 mmol) y dicarbonato de di-t-butilo (167 μl, 0,73 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua, y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. En una atmósfera de argón, a una solución del producto en bruto obtenido en DMF (3 ml) se añadieron yoduro de metilo (54 μl, 0,87 mmol) y carbonato potásico (200 mg, 1,45 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua, y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 290 (134 mg, 100 %).

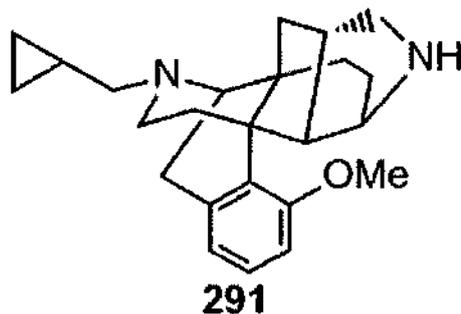
25

30

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bS)-14-(ciclopropilmetil)-11-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (291)

35

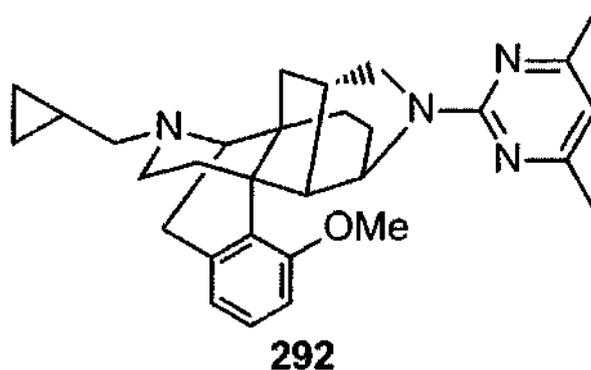
[Fórmula 213]



En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto 290 (134 mg, 0,29 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente en diclorometano (1,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua, y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 291.

- 10 (3) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bS)-14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-11-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (292)

[Fórmula 214]



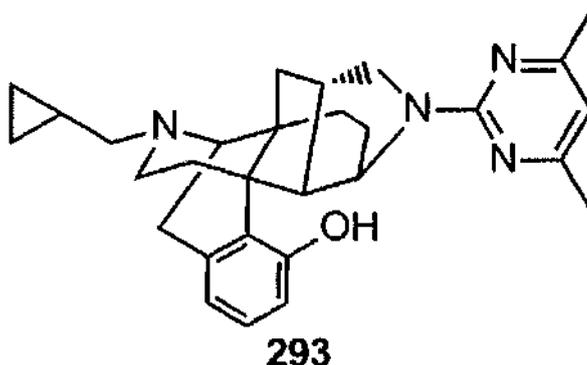
- 15 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 165, se obtuvieron el compuesto del título 292 y el clorhidrato del mismo (2 mg, 67 %) usando el compuesto 291 (2 mg, 5,5 μ mol) que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente.

20 Compuesto 292 (clorhidrato) RMN 1 H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,40-0,65 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 0,90-1,05 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,40-1,55 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,45 (s a, 3H), 2,52 (s a, 3H), 2,75-2,80 (m, 1H), 3,00-3,15 (m, 2H), 3,20-3,50 (m, 4H), 3,66 (dd, J = 6,8, 20,0 Hz, 1H), 3,75-3,90 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,95-4,20 (m, 1H), 4,21 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

25 **(Ejemplo 225)**

Síntesis de (1S,5aS,6R,11bS)- 14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-11-ol (293)

30 [Fórmula 215]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 293 y el clorhidrato del mismo (10 mg, 30 %) usando el compuesto 292 (24 mg, 0,05 mmol) que se preparó en el Ejemplo 224.

5 Compuesto 293 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,40-0,65 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 1,00-1,25 (m, 2H), 1,40-1,70 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,45 (s a, 3H), 2,52 (s a, 3H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,20-3,50 (m, 4H), 3,62 (dd, J = 6,3, 20,0 Hz, 1H), 3,80-3,95 (m, 2H), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,21 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,80-5,00 (m, 1H), 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

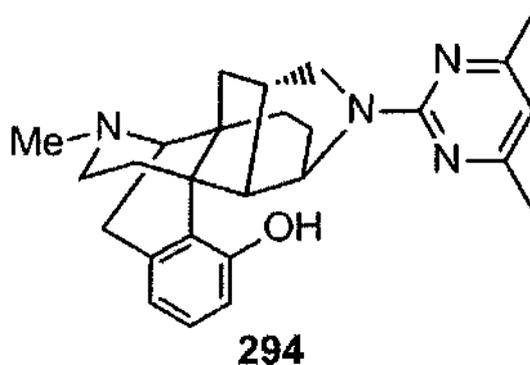
10

(Ejemplo 226)

Síntesis de (1S,5aS,6R,11bS)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-14-metil-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-11-ol (294)

15

[Fórmula 216]



20

De acuerdo con los métodos que se describen en los Ejemplos 71, 8 y 6, se obtuvieron el compuesto del título 294 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 292 que se preparó en el Ejemplo 224, (3).

Compuesto 294 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,00-1,15 (m, 1H), 1,40-1,65 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,02-2,15 (m, 1H), 2,44 (s a, 6H), 2,75-2,95 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,17-3,40 (m, 4H), 3,55-3,70 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 3H), 3,95-4,10 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 8,3 Hz, 1H).

25

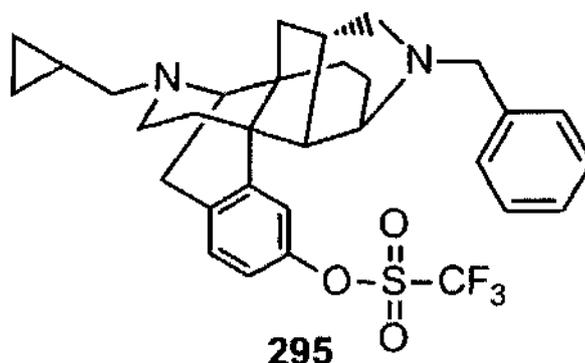
(Ejemplo 227)

(1S,5aS,6R,11bR)-3-Bencil-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (296)

30

(1) Síntesis de trifluorometanosulfonato de (1S,5aS,6R,11bR)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ilo (295)

[Fórmula 217]

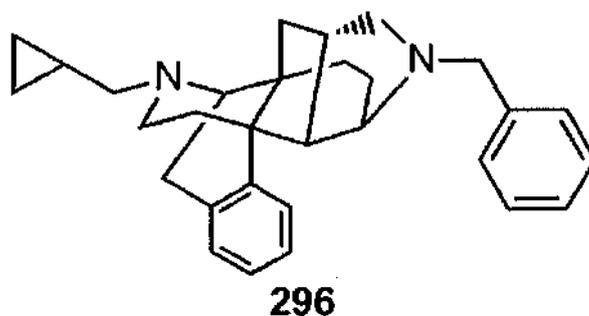


A una solución del compuesto 76 (570,7 mg, 1,30 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió trietilamina (361 μ l, 2,59 mmol), y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (509 mg, 1,42 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se extrajo con cloroformo, y a continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 295 (537 mg, 72 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,05-0,15 (m, 2H), 0,40-0,52 (m, 2H), 0,60-0,82 (m, 2H), 0,95-1,10 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 1H), 1,35-1,65 (m, 3H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,24-2,36 (m, 2H), 2,45-2,75 (m, 1H), 2,80-2,93 (m, 3H), 2,95-3,07 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 1H), 3,88 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,05-7,46 (m, 6H).

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (296)

[Fórmula 218]



A una solución del compuesto 295 (250 mg, 0,44 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente en DMF (5 ml) se añadieron acetato de paladio (10 mg, 0,04 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (36 mg, 0,09 mmol) y trietilsilano (174 μ l, 1,09 mmol), y la mezcla se agitó a 60 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 296 (70 mg, 38 %).

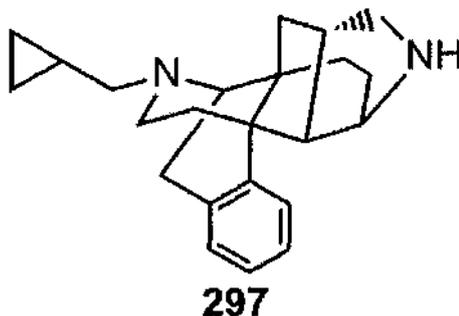
Compuesto 296 (base libre) RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,04-0,14 (m, 2H), 0,40-0,62 (m, 3H), 0,78-0,86 (m, 1H), 1,14-1,19 (m, 2H), 1,20-1,25 (m, 1H), 1,46-1,56 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,92-2,04 (m, 2H), 2,26-2,36 (m, 2H), 2,47-2,58 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,85-3,05 (m, 5H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,65 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,05-7,35 (m, 9H).

(Ejemplo 228)

[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(Ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (298)

(1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (297)

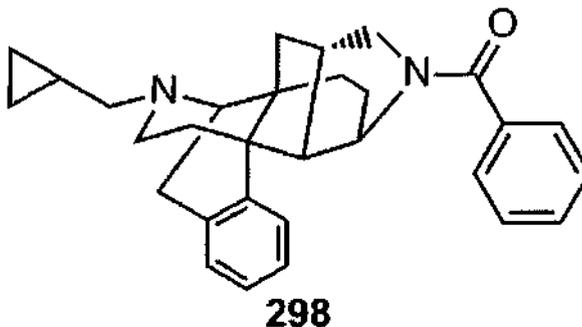
[Fórmula 219]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 4, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título 297 usando el compuesto 296 (59 mg, 0,14 mmol).

(2) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (298)

10 [Fórmula 220]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 33, se obtuvieron el compuesto del título 298 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 297 que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

15 Compuesto 298 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,43-0,60 (m, 2H), 0,61-0,80 (m, 3H), 1,07-1,23 (m, 1,3H), 1,44-1,82 (m, 4H), 1,85-2,00 (m, 0,7H), 2,10-2,23 (m, 1H), 2,63-2,80 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,15-3,43 (m, 5,3H), 3,45-3,82 (m, 2,7H), 4,15-4,28 (m, 1,7H), 4,65-4,90 (m, 0,3H), 7,15-7,50 (m, 9H).

(Ejemplos 229 y 230)

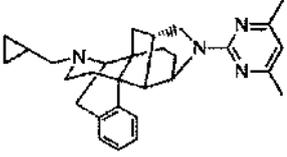
20 Usando el compuesto 297 obtenido en el Ejemplo 228, (1), se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 229 y 230 de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 122 y 165, respectivamente.

[Tabla 23]

25

Tabla 23

	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H
Ejemplo 229	299		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,60 (m, 2H), 0,65-0,88 (m, 3H), 1,14 (d, J = 7,3 Hz, 6H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,27-1,37 (m, 1H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 7,8, 13,2 Hz, 2H), 3,18-3,42 (m, 4H), 3,48 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,53-3,65 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,78-3,92 (m, 2H), 4,20 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 7,20-7,36 (m, 4H).

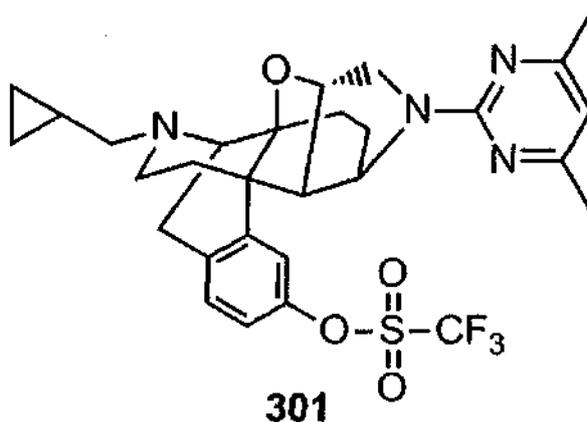
	Número de compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H
Ejemplo 230	300		(Clorhidrato, CD ₃ OD) δ 0,45-0,64 (m, 2H), 0,70-0,93 (m, 3H), 1,10-1,50 (m, 3H), 1,52-1,70 (m, 3H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,26 (ddd, J = 5,4, 8,8, 13,7 Hz, 1H), 2,44 (s a, 3H), 2,52 (s a, 3H), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 7,8, 13,2 Hz, 1H), 3,20-3,50 (m, 6H), 3,60 (dd, J = 6,3, 11,7 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,92-4,18 (m 1H), 4,24 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,25-7,42 (m, 4H).

(Ejemplo 231)

5 (1S,5aS,6R,11bR)-14-(Ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol (302)

(1) Síntesis de trifluorometanosulfonato de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-ilo (301)

10 [Fórmula 221]

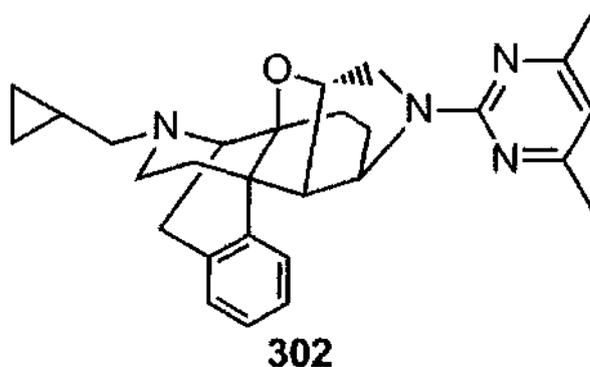


De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 227, (1), se obtuvo el compuesto del título 301 usando el compuesto 289 que se preparó en el Ejemplo 223.

15

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol (302)

[Fórmula 222]



20

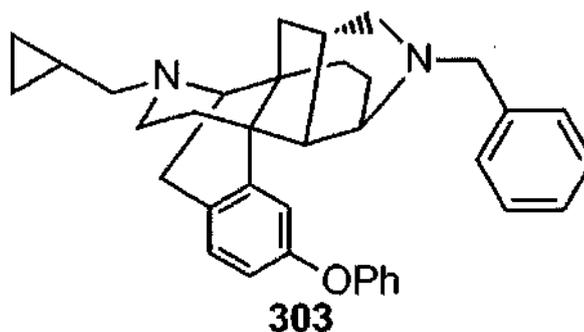
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 227, (2), se obtuvieron el compuesto del título 302 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 301 que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente. Compuesto 302 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,48-0,62 (m, 2H), 0,72-0,95 (m, 3H), 1,10-1,25 (m, 1H),

1,43-1,56 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,77-1,95 (m, 2H), 2,30-2,60 (m, 1H), 2,47 (s a, 6H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 6,3, 13,7 Hz, 1H), 3,20-3,40 (m, 2H), 3,46-3,68 (m, 3H), 4,01 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 5,4, 13,7 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,80-5,10 (m, 1H), 5,25-5,35 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,30-7,45 (m, 4H).

5 **(Ejemplo 232)**

Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-10-fenoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (303)

10 [Fórmula 223]



A una solución del compuesto 76 (86 mg, 0,20 mmol) en piridina (3 ml) se añadieron cobre metálico en polvo (12 mg, 0,20 mmol), carbonato potásico (135 mg, 0,98 mmol) y bromobenceno (103 μ l, 0,98 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se filtró a través de Celite, y se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 303 (84 mg, 84 %).

Compuesto 303 (clorhidrato) RMN 1 H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,43-0,65 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,35-1,49 (m, 1H), 1,50-1,70 (m, 1H), 1,70-2,10 (m, 4H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 3,00-3,20 (m, 2H), 3,20-3,55 (m, 7H), 3,60-3,77 (m, 1H), 3,80-4,00 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 4,30-4,45 (m, 2H), 6,80-7,00 (m, 4H), 7,05-7,20 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 3H), 7,40-7,62 (m, 5H).

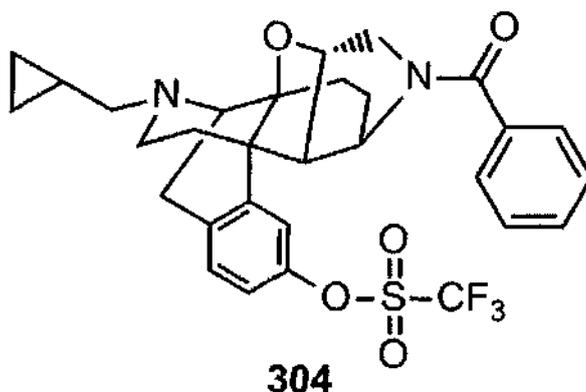
(Ejemplo 233)

25 (1S,5aS,6R,11bR)-3-Benzoil-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-carbonitrilo (305)

(1) Síntesis de trifluorometanosulfonato de (1S,5aS,6R,11bR)-3-benzoil-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-ilo (304)

30

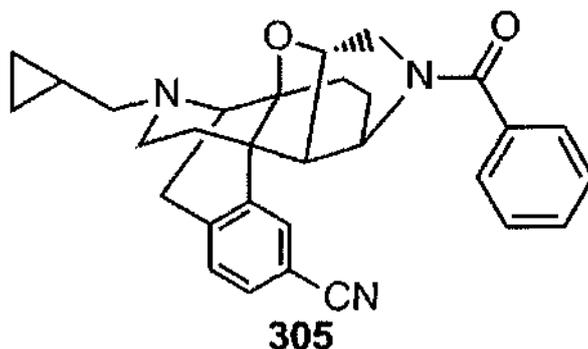
[Fórmula 224]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 227, (1), se obtuvo el compuesto del título 304 (275 mg, 68 %) usando el compuesto 10 (315 mg, 0,69 mmol).

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-benzoil-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-carbonitrilo (305)

40 [Fórmula 225]



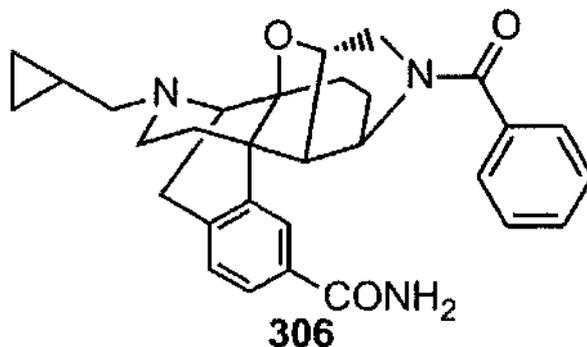
En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto 304 (205 mg, 0,35 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente en DMF (3 ml) se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (117 mg, 0,10 mol) y cianuro de cinc (82 mg, 0,70 mmol), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite, y a continuación se lavó con agua, y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 305 (31 mg, 19 %) y el clorhidrato del mismo.

Compuesto 305 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,43-0,61 (m, 2H), 0,70-1,31 (m, 4H), 1,57-2,06 (m, 4H), 2,22-2,39 (m, 1H), 2,70-2,88 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 7,3, 13,2 Hz, 1H), 3,15-3,97 (m, 7H), 4,17-4,27 (m, 0,4H), 4,35-4,53 (m, 1H), 4,91-5,23 (m, 1,6H), 7,37-7,79 (m, 7,4H), 7,89 (s, 0,6H).

(Ejemplo 234)

Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-3-benzoyl-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-carboxamida (306)

[Fórmula 226]



En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto 305 (25 mg, 0,05 mmol) que se preparó en el Ejemplo 233 en tolueno (3 ml) se añadieron acetato de paladio (2 mg, 9 μmol), trifenilfosfina (3 mg, 0,01 mmol) y acetaldoxima (7 μl, 0,11 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 306 y el clorhidrato del mismo (22 mg, 83 %).

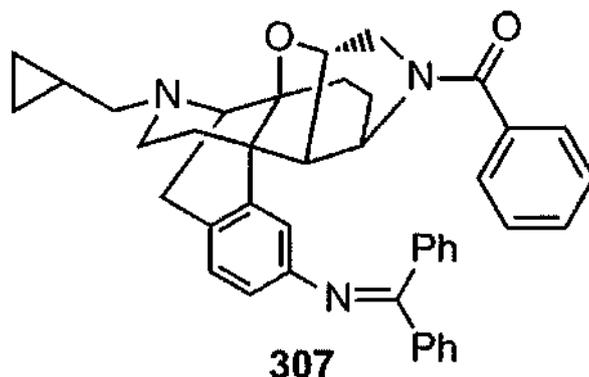
Compuesto 306 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,43-0,65 (m, 2,3H), 0,70-0,92 (m, 2,7H), 1,09-1,25 (m, 1,3H), 1,55-1,75 (m, 1,7H), 1,80-2,05 (m, 2H), 2,23-2,40 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 7,3, 13,7 Hz, 1H), 3,15-3,45 (m, 3,3H), 3,45-3,72 (m, 2,7H), 3,80 (dd, J = 5,9, 12,7 Hz, 0,7H), 3,89 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 6,3, 14,6 Hz, 0,3H), 4,41 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,46-4,55 (m, 0,3H), 4,98-5,03 (m, 0,7H), 5,07-5,14 (m, 0,7H), 5,18-5,25 (m, 0,3H), 7,35-7,53 (m, 6H), 7,72-7,80 (m, 0,6H), 7,84 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 0,7H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 0,7H).

(Ejemplo 235)

[(1S,5aS,6R,11bR)-10-Amino-14-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]((fenil)metanona (308)

(1) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-[(difenilmetilen)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]((fenil)metanona (307)

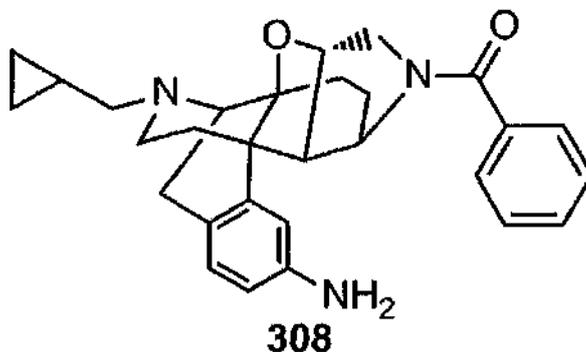
[Fórmula 227]



En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto 304 (275 mg, 0,47 mmol) que se preparó en el Ejemplo 233 en THF (9 ml) se añadieron acetato de paladio (6 mg, 0,03 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (17 mg, 0,03 mmol), benzofenonimina (119 mg, 0,66 mmol), carbonato de cesio (213 mg, 0,65 mmol) y 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano (25 mg, 0,07), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, y a continuación se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 307 (66 mg, 23 %).

(2) Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-amino-14-(ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (308)

15 [Fórmula 228]



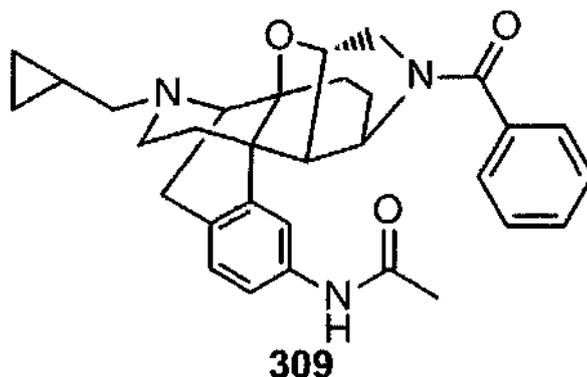
A una solución del compuesto 307 (66 mg, 0,11 mmol) que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente en metanol (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se ajustó a pH 10 con carbonato sódico, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 308 y el clorhidrato del mismo (22 mg, 39 %).

Compuesto 308 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,03-0,16 (m, 2H), 0,43-0,59 (m, 2H), 0,89-1,38 (m, 3H), 1,46-1,55 (m, 1H), 1,73-1,92 (m, 1H), 1,98-2,35 (m, 3H), 2,45-2,70 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 1H), 2,95-3,14 (m, 2H), 3,40-3,77 (m, 2,7H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,19-4,32 (m, 0,6H), 4,92-5,02 (m, 1,4H), 5,05-5,12 (m, 0,3H), 6,33 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,42-6,60 (m, 1,7H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 0,3H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 0,7H), 7,33-7,50 (m, 5H).

(Ejemplo 236)

30 Síntesis de N-[(1S,5aS,6R,11bR)-3-benzoil-14-(ciclopropilmetil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-il]acetamida (309)

[Fórmula 229]



En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto 308 (8 mg, 0,02 mmol) que se preparó en el Ejemplo 235 en diclorometano (2 ml) se añadieron anhídrido acético (4 μ l, 0,04 mmol) y piridina (10 μ l, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 309 y el clorhidrato del mismo (7,2 mg, 80 %).

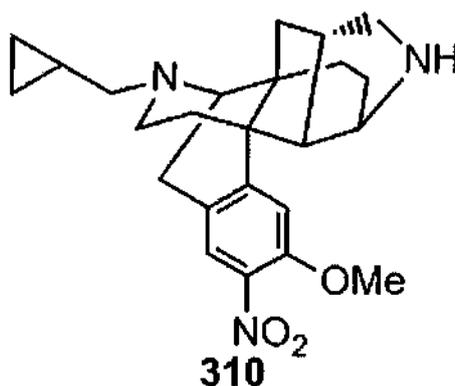
Compuesto 309 (clorhidrato) RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,42-0,57 (m, 2H), 0,61-1,00 (m, 3H), 1,07-1,13 (m, 2H), 1,54-1,74 (m, 1H), 1,81-1,99 (m, 1H), 2,08 (s, 0,9H), 2,15 (s, 2,1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,78-2,95 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,14-3,56 (m, 3H), 3,74-3,91 (m, 2H), 4,18-4,46 (m, 2H), 5,04-5,11 (m, 0,7H), 5,16-5,22 (m, 0,3H), 7,25-7,55 (m, 7,3H), 7,68-7,74 (m, 0,7H).

(Ejemplo 237)

(1S,5aS,6R,11bR)-14-(Ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-9-amina (312)

(1) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-9-nitro-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (310)

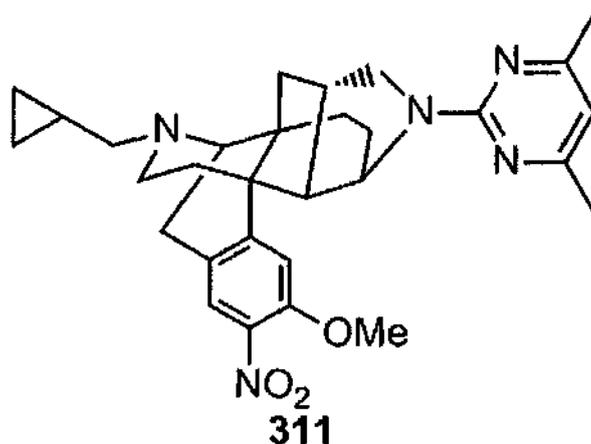
[Fórmula 230]



A una solución del compuesto 77 (105 mg, 0,29 mmol) en ácido acético (1 ml) se añadió ácido nítrico concentrado (densidad relativa, 1,42; 1 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo, y se ajustó a pH 11 con carbonato potásico, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron para obtener un producto en bruto del compuesto del título 310.

(2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-10-metoxi-9-nitro-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (311)

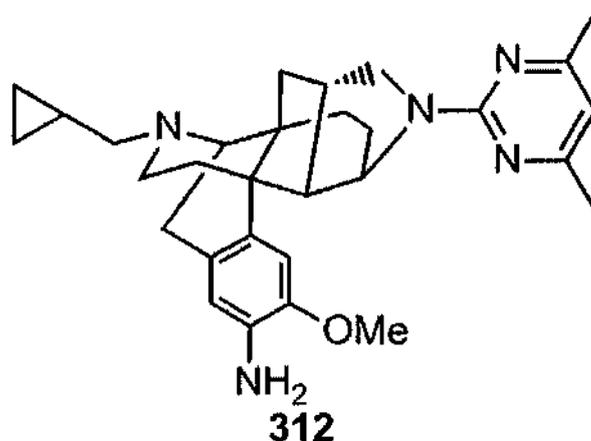
[Fórmula 231]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 165, el compuesto del título 311 (90 mg, 60 %) se obtuvo usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,05-0,20 (m, 2H), 0,45-0,60 (m, 2H), 0,65-0,95 (m, 2H), 1,10-1,35 (m, 3H), 1,40-1,70 (m, 3H), 1,92-2,14 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,26 (s a, 6H), 2,60-2,75 (m, 1H), 2,90-3,25 (m, 4H), 3,41 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 7,8, 11,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,57 (dd, J = 5,4, 8,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).
- 10 (3) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-9-amina (312)

[Fórmula 232]

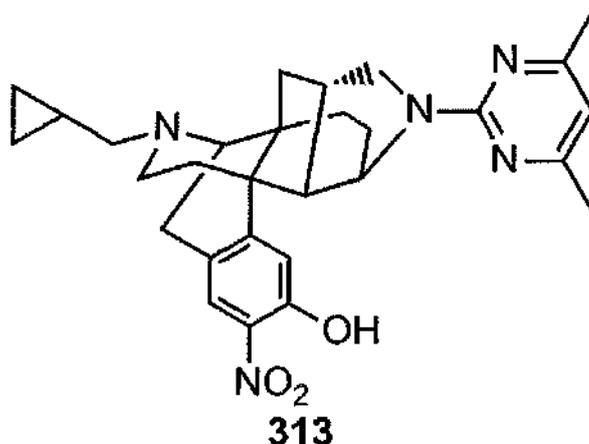


- 15 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 201, se obtuvieron el compuesto del título 312 y el clorhidrato del mismo (9,7 mg, 16 %) usando el compuesto 311 (54 mg, 0,11 mmol) que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente.
- 20 Compuesto 312 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,45-0,70 (m, 2H), 0,70-1,00 (m, 3H), 1,10-1,30 (m, 1H), 1,45-1,80 (m, 4H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,47 (s a, 3H), 2,53 (s a, 3H), 2,70-2,85 (m, 1H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,20-3,75 (m, 8H), 3,88 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,26 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,35 (s, 1H).

(Ejemplo 238)

- 25 Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-9-nitro-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (313)

[Fórmula 233]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 313 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 311 que se preparó en el Ejemplo 237, (2).

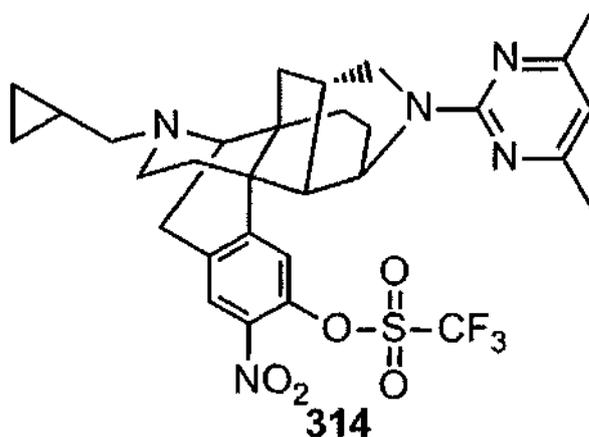
- 5 Compuesto 313 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,45-0,65 (m, 2H), 0,65-0,90 (m, 2H), 0,90-1,05 (m, 1H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,50-1,80 (m, 4H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,46 (s a, 3H), 2,53 (s a, 3H), 2,70-2,85 (m, 1H), 3,10 (dd, J = 7,8, 13,2 Hz, 1H), 3,20-3,55 (m, 7H), 3,63 (dd, J = 6,3, 20,0 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,28 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

10 **(Ejemplo 239)**

(1S,5aS,6R,11bR)-9-Amino-14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-carboxamida (316)

- 15 (1) Síntesis de trifluorometanosulfonato de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-9-nitro-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ilo (314)

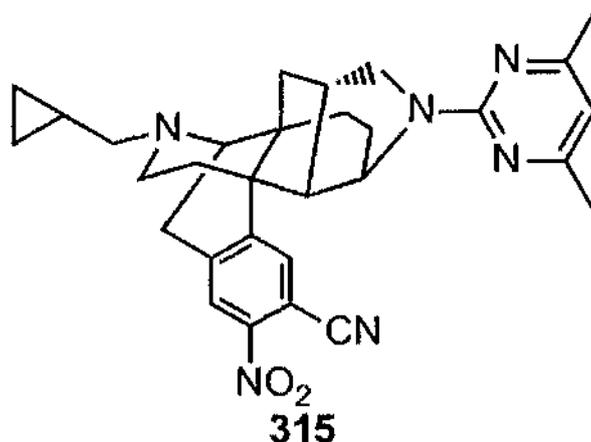
[Fórmula 234]



- 20 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 227, (1), el compuesto del título 314 (538 mg, 79 %) se obtuvo usando el compuesto 313 (542 mg, 1,08 mmol) que se preparó en el Ejemplo 238.

- 25 (2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-9-nitro-2,3,3a,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-carbonitrilo (315)

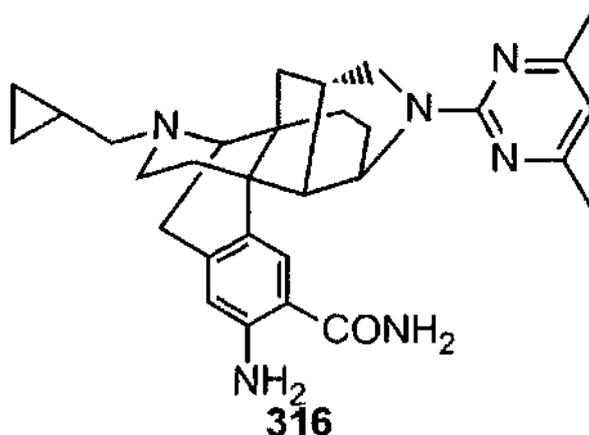
[Fórmula 235]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 233, (2), el compuesto del título 315 (350 mg, 82 %) se obtuvo usando el compuesto 314 (538 mg, 0,85 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

5 (3) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-9-amino-14-(ciclopropilmetil)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-carboxamida (316)

[Fórmula 236]



10 El compuesto 315 (29 mg, 1,08 mmol) que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente se disolvió en etanol (1 ml) y agua (0,3 ml), se añadió a la solución cinc (112 mg, 1,71 mmol) y cloruro de calcio (4 mg, 0,04 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 316 (3 mg, 8 %).

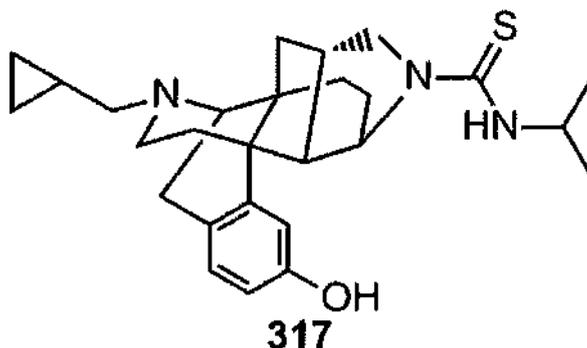
15 Compuesto 316 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,50-0,70 (m, 2H), 0,70-0,95 (m, 3H), 1,15-1,30 (m, 1H), 1,45-1,65 (m, 3H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,45 (s a, 3H), 2,53 (s a, 3H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 7,8, 13,7 Hz, 1H), 3,20-3,60 (m, 7H), 3,73 (dd, J = 6,8, 21,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 4,31 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,01 (s, 1H).

20

(Ejemplo 240)

25 Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-N-isopropil-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carbotioamida (317)

[Fórmula 237]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 122, se obtuvieron el compuesto del título 317 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 77 e isotiocianato de isopropilo.

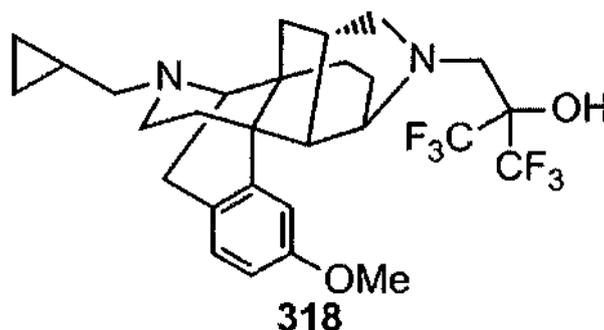
- 5 Compuesto 317 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,40-0,60 (m, 2H), 0,65-1,00 (m, 3H), 1,10-1,25 (m, 6H), 1,45-1,68 (m, 4H), 1,80-1,95 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,70-2,84 (m, 1H), 2,96-3,12 (m, 2H), 3,15-3,40 (m, 8H), 3,43-3,55 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 3,85-4,00 (m, 1H), 4,15 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,57-4,68 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

10 **(Ejemplo 241)**

(1S,5aS,6R,11bR)-14-(Ciclopropilmetil)-3-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil]-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (319)

- 15 (1) Síntesis de 2-[[[(1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il]metil]-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (318)

[Fórmula 238]

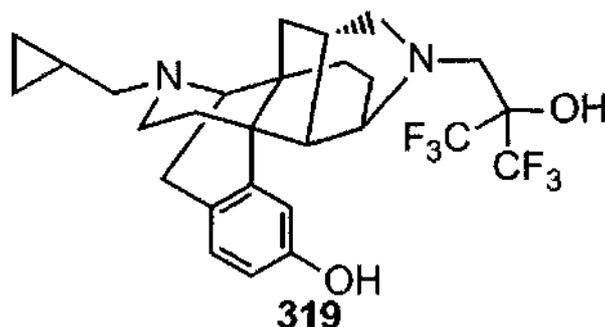


20

En una atmósfera de argón, el compuesto 77 (542 mg, 1,08 mmol) que se preparó en el Ejemplo 67 se disolvió en metanol (1 ml), se añadió a la solución 2,2-bis(trifluorometil)oxirano (0,25 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título 318.

- 25 (2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(ciclopropilmetil)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (319)

[Fórmula 239]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 319 y el clorhidrato del mismo (12 mg, 29 %) usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

- 5 Compuesto 319 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,45-0,70 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 1,10-1,25 (m, 1H), 1,30-1,50 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 1H), 1,65-1,85 (m, 3H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,00-3,15 (m, 2H), 3,15-3,75 (m, 7H), 3,90-4,05 (m, 2H), 4,05-4,30 (m, 3H), 6,70-6,80 (m, 2H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

10 **(Ejemplo 242)**

Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-hidroxi-14-neopentil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (320)

15 [Fórmula 240]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 106, se obtuvieron el compuesto del título 320 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 127 que se preparó en el Ejemplo 106, (2) y ácido píválico.

- 20 Compuesto 320 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,78-0,91 (m, 0,3H), 0,91-1,05 (m, 0,7H), 1,10-2,00 (m, 5,7H), 1,19 (s, 9H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,42-2,56 (m, 0,3H), 2,84-3,03 (m, 3,3H), 3,11-3,57 (m, 4,3H), 3,67 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,70-3,78 (m, 0,7H), 4,01-4,10 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 0,7H), 4,70-5,00 (m, 1H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,65 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,37-7,49 (m, 5H).

25

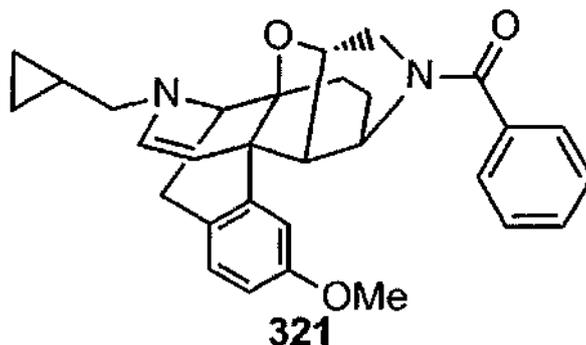
(Ejemplo 243)

[(1S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-12,12-Difluoro-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (323)

30

(1) Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (321)

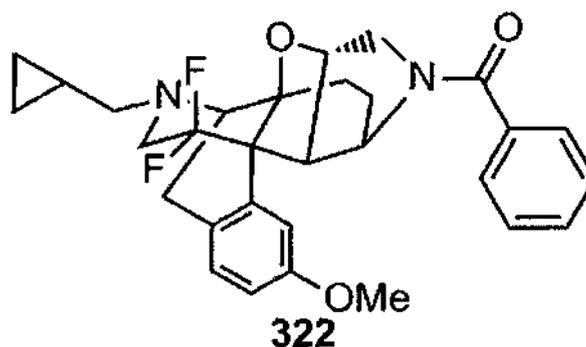
[Fórmula 241]



En una atmósfera de argón, el compuesto 9 (471 mg, 1,0 mmol) que se preparó en el Ejemplo 5 se disolvió en ácido acético (4 ml) y agua (40 ml), se añadieron a la solución acetato de mercurio(II) (1,6 g, 5,0 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente, y se añadió pentahidrato de tiosulfato sódico (5 g, 20 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, a continuación se ajustó a pH 11 con carbonato potásico, y se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se filtraron a través de Celite, a continuación se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 321 en forma de un material amorfo de color blanco (90 mg, 19 %).

(2) Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-12,12-difluoro-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (322)

[Fórmula 242]

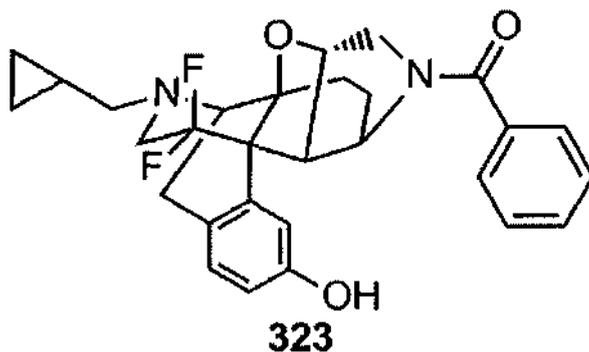


En una atmósfera de argón, el compuesto 321 (70 mg, 0,15 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente se disolvió en THF (3 ml), se añadió a la solución N-fluorobencenosulfonimida (142 mg, 0,45 mmol) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción metanol (5 ml), y borohidruro sódico (57 mg, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (20 ml), y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 322 en forma de un aceite incoloro (20 mg, 26 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,02-0,20 (m, 2H), 0,49-1,05 (m, 4H), 1,12-2,03 (m, 3H), 2,37-2,64 (m, 3H), 2,97-3,20 (m, 3H), 3,46-3,90 (m, 4,6H), 3,82 (s, 2,1H), 4,32 (t, J = 6,6 Hz, 0,3H), 4,42 (dd, J = 7,8, 14,4 Hz, 0,3H), 5,06-5,17 (m, 0,7H), 5,23-5,39 (m, 1H), 6,62 (s a, 0,3H), 6,75 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 0,3H), 6,77-6,90 (m, 1,4H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 0,3H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 0,7H), 7,31-7,52 (m, 5H).

(3) Síntesis de [(1S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-12,12-difluoro-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (323)

[Fórmula 243]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 323 (9 mg, 48 %) y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 322 (20 mg, 0,04 mmol) que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente.

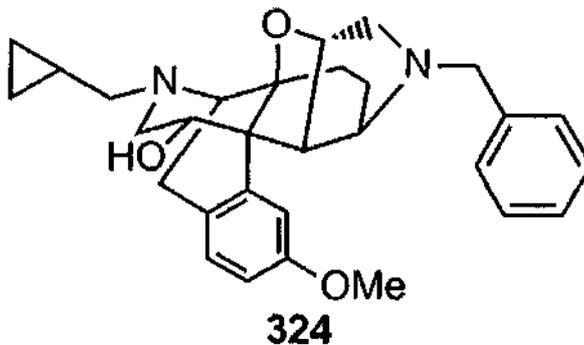
Compuesto 323 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,04-0,20 (m, 2H), 0,48-0,63 (m, 2H), 0,80-1,12 (m, 2H), 1,41 (dd, J = 7,2, 15,3 Hz, 1H), 1,60-2,04 (m, 2H), 2,45-2,68 (m, 3H), 2,96-3,18 (m, 3H), 3,45-3,60 (m, 1H), 3,61-3,95 (m, 3H), 4,28-4,49 (m, 0,4H), 5,20-5,36 (m, 1,6H), 6,60-6,72 (m, 0,4H), 6,72 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 0,8H), 6,93-7,02 (m, 1,8H), 7,32-7,53 (m, 5H).

(Ejemplo 244)

(1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS,12S)-3-Bencil-14-(ciclopropilmetil)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10,12-diol (325)

(1) Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS,12S)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-12-ol (324)

[Fórmula 244]

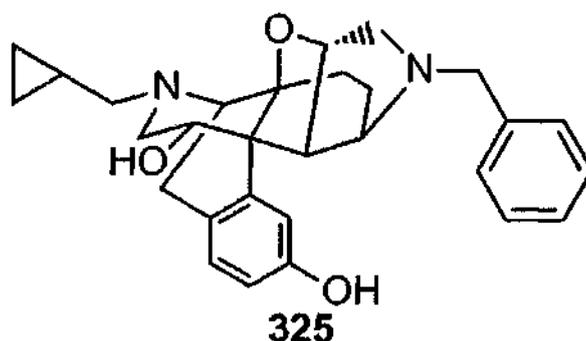


En una atmósfera de argón, el compuesto 321 (107 mg, 0,23 mmol) que se preparó en el Ejemplo 243, (1) se disolvió en THF (3 ml), se añadió a la solución una solución de complejo de borano-THF en THF (0,9 mol/l, 1,3 ml, 1,2 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción agua (4 ml), y tetrahidrato de perborato sódico (702 mg, 4,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 324 en forma de un material amorfo de color blanco (47 mg, 43 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,02-0,16 (m, 2H), 0,37-0,59 (m, 3H), 0,83-1,02 (m, 1H), 1,51 (dd, J = 7,2, 15,3 Hz, 1H), 1,63-1,87 (m, 3H), 2,34 (dd, J = 6,9, 12,3 Hz, 1H), 2,52 (dd, J = 6,0, 12,6 Hz, 1H), 2,76-2,93 (m, 2H), 2,88 (dd, J = 5,4, 15,6 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 6,9, 10,8 Hz, 1H), 3,43-3,53 (m, 2H), 3,58 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,73-3,84 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,98 (dd, J = 5,7, 10,8 Hz, 1H), 4,94-5,03 (m, 1H), 6,70-6,79 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,34 (m, 5H).

(2) Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bR,11cS,12S)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10,12-diol (325)

[Fórmula 245]



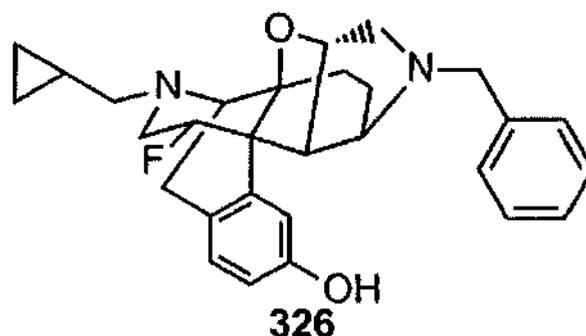
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 325 (17 mg, 74 %) y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 324 (24 mg, 0,051 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

Compuesto 325 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ -0,06-0,14 (m, 2H), 0,37-0,63 (m, 3H), 0,79-0,97 (m, 1H), 1,50-1,89 (m, 4H), 2,07-2,20 (m, 1H), 2,50-2,80 (m, 3H), 2,81 (dd, J = 6,0, 18,3 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,07 (s a, 1H), 3,32 (dd, J = 7,5, 14,1 Hz, 1H), 3,43 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,56-3,79 (m, 4H), 4,71-4,85 (m, 1H), 6,56-6,69 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,12-7,29 (m, 5H).

(Ejemplo 245)

Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS,12S)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-12-fluoro-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10-ol (326)

[Fórmula 246]



En una atmósfera de argón, el compuesto 325 (18 mg, 0,04 mmol) que se preparó en el Ejemplo 244, (2) se disolvió en THF (2 ml), se añadió a la solución una solución de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre en THF (50 %, 51 μl, 0,12 mmol) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 326 (13 mg, 71 %) en forma de una sustancia aceitosa incolora y el clorhidrato del mismo.

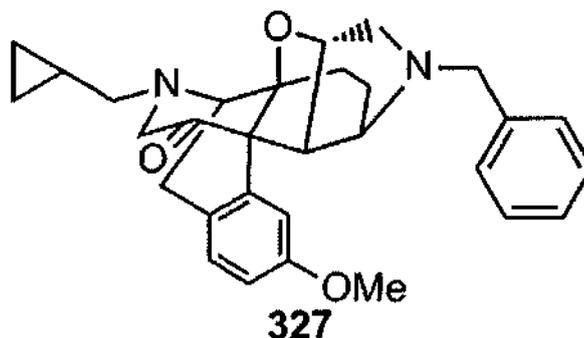
Compuesto 326 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,02-0,16 (m, 2H), 0,41-0,64 (m, 3H), 0,81-0,97 (m, 1H), 1,50-1,90 (m, 3H), 2,03-2,18 (m, 1H), 2,39 (dd, J = 6,9, 12,3 Hz, 1H), 2,49 (dd, J = 6,3, 12,6 Hz, 1H), 2,78-3,03 (m, 3H), 3,08 (d, J = 18,3, 1H), 3,38 (dd, J = 7,2, 11,1 Hz, 1H), 3,41-3,60 (m, 3H), 3,62-3,79 (m, 2H), 4,81 (ddd, J = 6,0, 10,5, 50,1 Hz, 1H), 4,89-5,02 (m, 1H), 6,61-6,72 (m, 2H), 6,93-7,02 (m, 1H), 7,13-7,32 (m, 5H).

(Ejemplo 246)

(1S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS,12R)-3-Bencil-14-(ciclopropilmetil)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10,12-diol (329)

(1) Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-12-ona (327)

[Fórmula 247]

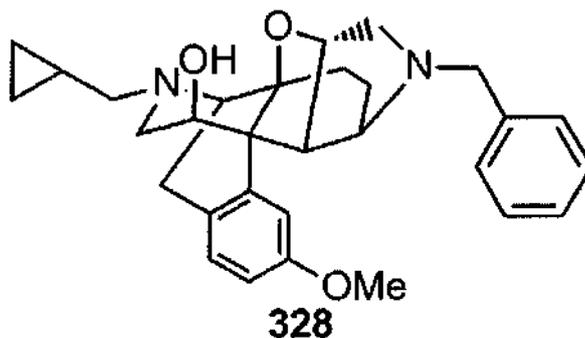


En una atmósfera de argón, se disolvió cloruro de oxalilo (51 μ l, 0,60 mmol) en diclorometano (2 ml), a la solución se añadió lentamente gota a gota dimetilsulfóxido (64 μ l, 0,90 mmol) con refrigeración a -78 $^{\circ}$ C, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción una solución del compuesto 324 (95 mg, 0,20 mmol) que se preparó en el Ejemplo 244, (1) en diclorometano (1,5 ml), y la mezcla se agitó a -78 $^{\circ}$ C durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción trietilamina (251 μ l, 1,8 mmol) de una vez, y la mezcla se mantuvo a -78 $^{\circ}$ C durante 10 minutos, y a continuación se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó por adición de diclorometano (20 ml), y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentró. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 327 en forma de un material amorfo de color blanco (68 mg, 70 %).

RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,03-0,19 (m, 2H), 0,47-0,66 (m, 3H), 0,85-1,04 (m, 1H), 1,37-1,49 (m, 1H), 1,76-1,89 (m, 2H), 2,42-2,57 (m, 2H), 2,89 (dd, J = 2,1, 11,1 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,03-3,17 (m, 2H), 3,29 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 5,1, 8,4 Hz, 1H), 3,68-3,86 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,94 (dd, J = 5,4, 8,1 Hz, 1H), 4,62-4,70 (m, 1H), 6,70 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,36 (m, 5H).

(2) Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS,12R)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-12-ol (328)

[Fórmula 248]

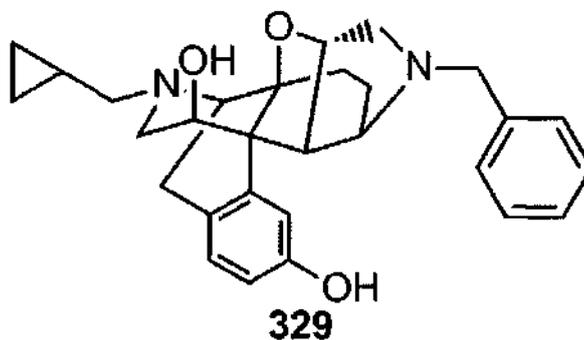


En una atmósfera de argón, el compuesto 327 (24 mg, 0,05 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente se disolvió en metanol (2 ml), se añadió a la solución borohidruro sódico (10 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 328 (11 mg, 45 %) y el compuesto 324 (4 mg, 18 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN 1 H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,03-0,17 (m, 2H), 0,36-0,58 (m, 3H), 0,81-0,96 (m, 1H), 1,46-1,69 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 1H), 2,26-2,56 (m, 3H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,94 (dd, J = 6,0, 18,3 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,26-3,41 (m, 3H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,61-3,82 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,23-5,34 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,34 (m, 5H).

(3) Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS,12R)-3-bencil-14-(ciclopropilmetil)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-epoxinafto[1,2-e]indol-10,12-diol (329)

[Fórmula 249]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 22, se obtuvieron el compuesto del título 329 (4 mg, 39 %) y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 328 (10 mg, 0,022 mmol) que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente.

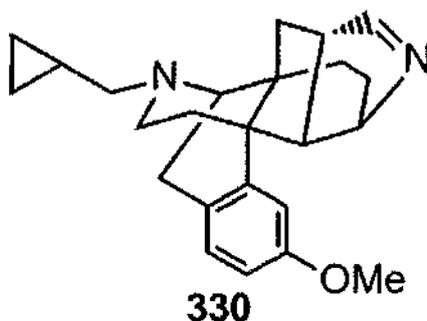
Compuesto 329 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,03-0,17 (m, 2H), 0,41-0,63 (m, 3H), 0,78-0,96 (m, 1H), 1,53-1,71 (m, 2H), 1,91 (dd, J = 9,9, 13,8 Hz, 1H), 2,25-2,58 (m, 3H), 2,63-2,80 (m, 2H), 2,94 (dd, J = 6,0, 18,3 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,20 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,31-3,48 (m, 3H), 3,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,60-3,74 (m, 2H), 5,20-5,29 (m, 1H), 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12-7,33 (m, 5H).

(Ejemplo 247)

[(1S,2R,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-14-(Ciclopropilmetil)-10-hidroxi-2-metil-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (332)

(1) Síntesis de (1S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (330)

[Fórmula 250]

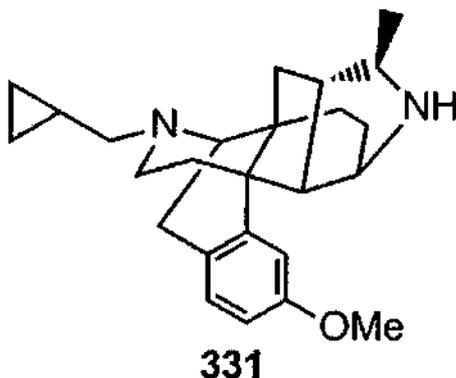


En una atmósfera de argón, el compuesto 77 (146 mg, 0,40 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml), se añadió a la solución yodosobenceno (97 mg, 0,44 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (15 ml), y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 330 en forma de un aceite incoloro (108 mg, 74 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,03-0,15 (m, 2H), 0,41-0,53 (m, 2H), 0,73-0,89 (m, 2H), 1,07-1,30 (m, 4H), 1,52-1,63 (m, 1H), 1,83 (dt, J = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,22-2,38 (m, 2H), 2,51-2,63 (m, 1H), 2,84-2,98 (m, 3H), 3,06-3,21 (m, 2H), 3,25-3,34 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,36-4,44 (m, 1H), 6,65-6,74 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

(2) Síntesis de (1S,2R,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-2-metil-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (331)

[Fórmula 251]

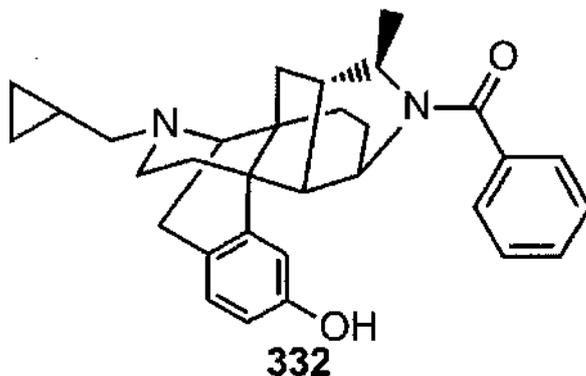


En una atmósfera de argón, el compuesto 330 (36 mg, 0,10 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente se disolvió en THF (2 ml), la solución se enfrió a -78°C , y se añadió una solución de metil litio en diétil éter (1,0 mol/l, 0,5 ml, 0,5 mmol), y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (5 ml), y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 331 en forma de un aceite incoloro (22 mg, 58 %).

10 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,03-0,16 (m, 2H), 0,40-0,53 (m, 2H), 0,72-0,86 (m, 1H), 0,97-1,18 (m, 4H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,34-1,49 (m, 1H), 1,60-1,74 (m, 1H), 1,83-2,06 (m, 2H), 2,21 (dd, J = 6,3, 12,6 Hz, 1H), 2,30 (dd, J = 6,3, 12,6 Hz, 1H), 2,38-2,59 (m, 2H), 2,75-2,97 (m, 4H), 3,06-3,21 (m, 2H), 3,27-3,38 (m, 1H), 3,59 (dt, J = 2,7, 6,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 6,66 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

15 (3) Síntesis de [(1S,2R,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-2-metil-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (332)

[Fórmula 252]



20 De acuerdo con los métodos que se describen en los Ejemplos 5 y 6, se obtuvieron el compuesto del título 332 (8 mg, 21 %) y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 331 (29 mg, 0,078 mmol) que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente.

25 Compuesto 332 (base libre) RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,02-0,17 (m, 2H), 0,40-0,53 (m, 2H), 0,71-0,95 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,3 Hz, 2,25H), 1,05-2,12 (m, 7,75H), 2,25-2,38 (m, 2H), 2,48-2,73 (m, 2H), 2,76-2,94 (m, 2H), 3,09 (dd, J = 6,6, 9,0 Hz, 1H), 3,11-3,22 (m, 1H), 3,27-3,49 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 6,6, 12,9 Hz, 0,75H), 4,37-4,50 (m, 0,5H), 4,75 (dd, J = 7,5, 9,3 Hz, 0,75H), 6,51 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 0,25H), 6,57 (d, J = 2,7 Hz, 0,25H), 6,59-6,69 (m, 1,5H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 0,25H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 0,75H), 7,22-7,57 (m, 5H).

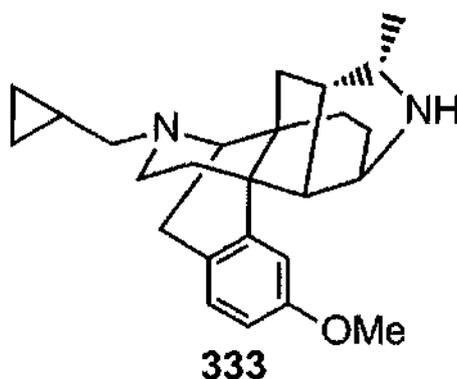
30 **(Ejemplo 248)**

[(1S,2S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-14-(Ciclopropilmetil)-10-hidroxi-2-metil-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-il](fenil)metanona (334)

35 (1) Síntesis de (1S,2S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-2-metil-10-metoxi-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-

1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (333)

[Fórmula 253]



5

En una atmósfera de argón, el compuesto 331 (35 mg, 0,093 mmol) que se preparó en el Ejemplo 247, (2) se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadió a la solución yodosobenceno (33 mg, 0,15 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción metanol (3 ml), y borohidruro sódico (19 mg, 0,50 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (5 ml), y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 333 en forma de un aceite incoloro (20 mg, 56 %).

10

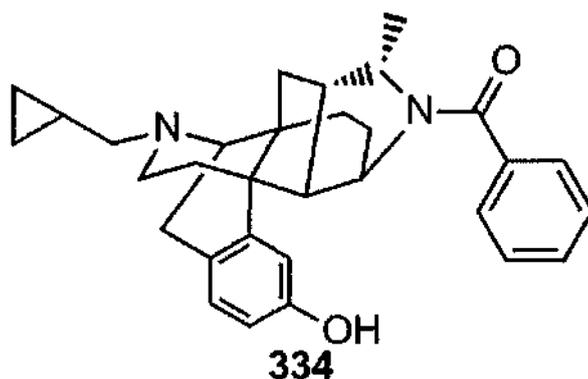
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,03-0,17 (m, 2H), 0,41-0,56 (m, 2H), 0,67-0,89 (m, 2H), 1,03 (dd, J = 7,2, 15,0 Hz, 1H), 1,11-1,32 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,45-1,73 (m, 2H), 1,90-2,06 (m, 2H), 2,31 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,45-2,58 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 1H), 2,82-3,00 (m, 4H), 3,11-3,19 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,40-3,54 (m, 1H), 3,61-3,71 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 6,62-6,69 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

15

(2) Síntesis de [(1S,2S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-2-metil-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-3H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3-yl](fenil)metanona (334)

20

[Fórmula 254]



25 De acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 5 y 6, se obtuvieron el compuesto del título 334 (13 mg, 54 %) y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 333 (20 mg, 0,052 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

Compuesto 334 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,03-0,19 (m, 2H), 0,40-0,58 (m, 2H), 0,71-1,81 (m, 11H), 1,83-2,12 (m, 2H), 2,21-2,41 (m, 2H), 2,47-2,62 (m, 1H), 2,70-3,00 (m, 3H), 3,02-3,22 (m, 2H), 3,80-4,06 (m, 0,5H), 4,22-4,80 (m, 1,5H), 6,31-6,72 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,50 (m, 5H).

30

(Ejemplo 249)

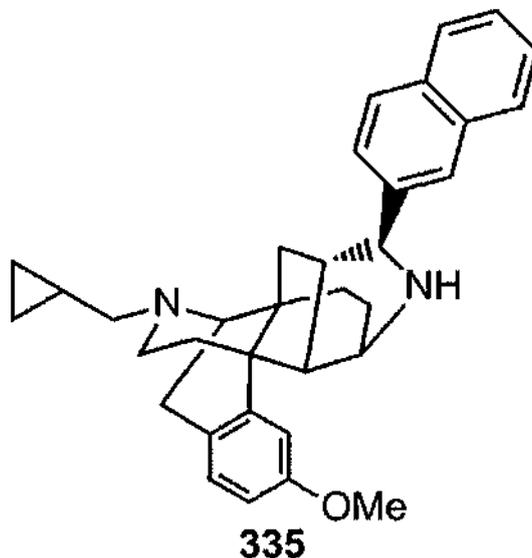
(1S,2S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-14-(Ciclopropilmetil)-10-metoxi-3-metil-2-(naftalen-2-il)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (337)

35

(1) Síntesis de (1S,2R,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-2-(naftalen-2-il)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-

octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (335)

[Fórmula 255]



5

En una atmósfera de argón, se disolvió 2-bromonaftaleno (249 mg, 1,2 mmol) en THF (1 ml), la solución se enfrió a -78 °C, y se añadió una solución de n-butil litio en hexano (1,63 mol/l, 613 µl, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y se añadió una solución del compuesto 330 (73 mg, 0,20 mmol) que se preparó en el Ejemplo 247, (1) en THF (2 ml), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. Se

10

añadió a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título 335 en forma de un aceite incoloro (23 mg, 23 %).

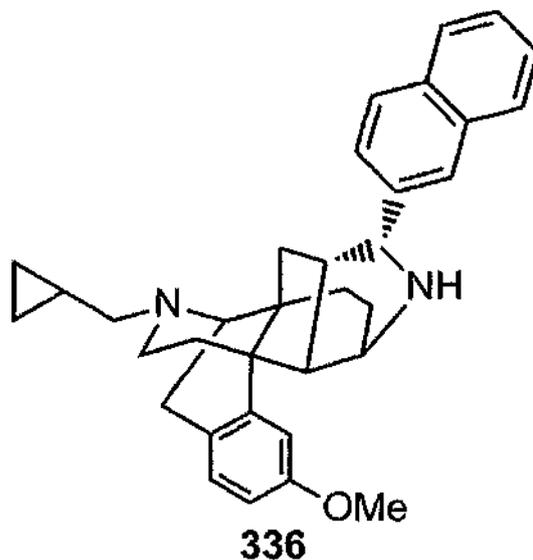
15

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,02-0,18 (m, 2H), 0,38-0,54 (m, 2H), 0,72-0,90 (m, 1H), 0,96-1,32 (m, 3H), 1,42 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,50-1,67 (m, 1H), 1,69-1,97 (m, 2H), 2,01 (dt, J = 3,0, 12,3 Hz, 1H), 2,22-2,40 (m, 2H), 2,54 (dd, J = 4,2, 11,4 Hz, 1H), 2,79-3,00 (m, 4H), 3,06 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,33 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,93 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36-7,52 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72-7,91 (m, 4H).

20

(2) Síntesis de (1S,2S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-metoxi-2-(naftalen-2-il)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (336)

[Fórmula 256]

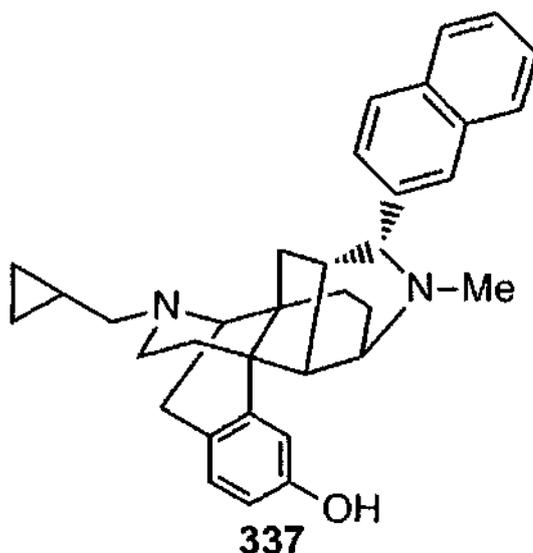


De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 248, (1), el compuesto del título 336 se obtuvo en forma de un aceite incoloro (11 mg, 54 %) usando el compuesto 335 (21 mg, 0,054 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

5 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ -0,05-0,17 (m, 2H), 0,31-0,53 (m, 2H), 0,63-1,01 (m, 3H), 1,09-1,32 (m, 2H), 1,53-1,69 (m, 2H), 1,90-2,38 (m, 4H), 2,44-2,59 (m, 1H), 2,65-2,98 (m, 4H), 3,06 (s, 1H), 3,21-3,34 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,87 (dd, J = 4,5, 9,6 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,52 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 1,5, 8,7 Hz, 1H), 7,70-7,90 (m, 3H), 7,95 (s, 1H).

10 (3) Síntesis de (1S,2S,3aR,5aS,6R,11bS,11cS)-14-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-3-metil-2-(naftalen-2-il)-1,2,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol (337)

[Fórmula 257]



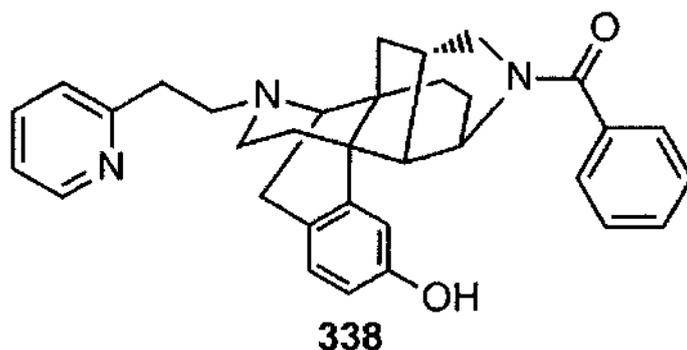
15 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 58, se obtuvieron el compuesto del título 337 (7 mg, 36 %) y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 336 (18 mg, 0,037 mmol) que se preparó en el apartado (2) mencionado anteriormente.

20 Compuesto 337 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ -0,08-0,08 (m, 2H), 0,28-0,42 (m, 2H), 0,55-0,82 (m, 2H), 1,01-1,33 (m, 4H), 1,54-1,67 (m, 1H), 1,71-1,87 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 2H), 2,12-2,26 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,41-2,58 (m, 2H), 2,77-3,18 (m, 6H), 4,13 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 2,7, 8,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38-7,52 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,76-7,92 (m, 4H).

(Ejemplo 250)

25 Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-hidroxi-14-[2-(piridin-2-il)etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (338)

[Fórmula 258]



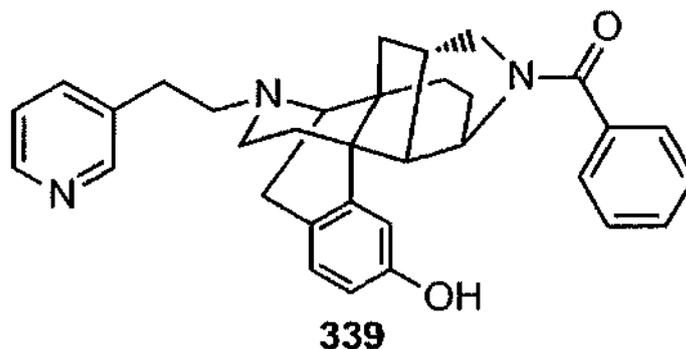
De acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 103, (1) y el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 338 y el clorhidrato del mismo (17 mg, 42 %) usando el compuesto 81 (30 mg, 0,07 mmol) y éster de 2-(piridin-2-il)etil del ácido tolueno-4-sulfónico (60 mg, 0,22 mmol).

5 Compuesto 338 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,75-1,10 (m, 1H), 1,50-2,00 (m, 5H), 2,05-2,30 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,10-3,85 (m, 12H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 0,7H), 4,70-5,00 (m, 0,3H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,35-7,50 (m, 5H), 7,97 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 8,04-8,11 (m, 1H), 8,50-8,59 (m, 1H), 8,82 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

10 (Ejemplo 251)

Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-hidroxi-14-[2-(piridin-3-il)etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (339)

15 [Fórmula 259]



De acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 103, (1) y el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 339 y el clorhidrato del mismo (4,6 mg, 17 %) usando el compuesto 81 (20 mg, 0,048 mmol) y éster de 2-(piridin-3-il)etil del ácido metano-4-sulfónico (29 mg, 0,14 mmol).

20 Compuesto 339 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,82-1,11 (m, 1H), 1,14-1,25 (m, 0,3H), 1,47-2,05 (m, 4,7H), 2,16-2,33 (m, 1H), 2,77-2,95 (m, 1H), 3,11-3,82 (m, 12,3H), 4,02-4,15 (m, 1H), 4,20-4,33 (m, 0,7H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,64 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,38-7,54 (m, 5H), 8,11 (dd, J = 5,8, 7,8 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H).

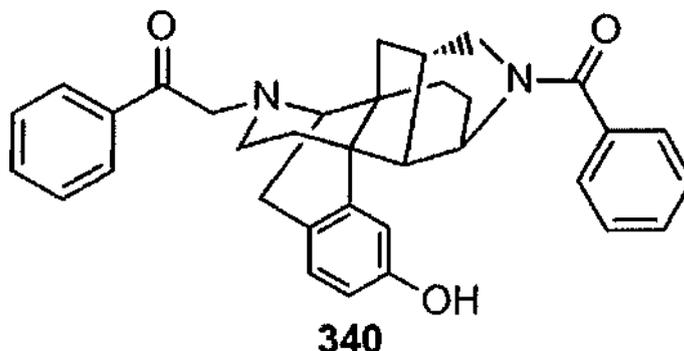
25

(Ejemplo 252)

Síntesis de 2-[(1S,5aS,6R,11bR)-3-benzoil-10-hidroxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-14-il]-1-feniletanona (340)

30

[Fórmula 260]



35 De acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 103, (1) y el Ejemplo 104, (4), se obtuvieron el compuesto del título 340 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 121 (30 mg, 0,06 mmol) y cloruro de fenacilo (14 mg, 0,09 mmol).

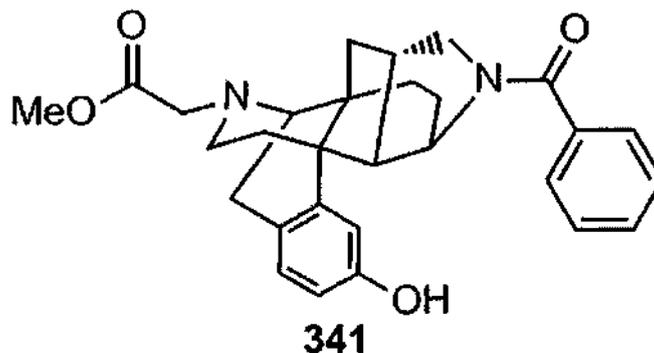
40 Compuesto 340 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,75-1,10 (m, 2H), 1,50-1,95 (m, 4H), 2,20-2,35 (m, 1H), 3,00-3,25 (m, 4H), 3,25-3,80 (m, 5H), 3,94 (dd, J = 6,3, 13,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 8,8, 13,2 Hz, 0,7H), 4,70-5,00 (m, 1,3H), 5,27 (d, J = 18,1 Hz, 0,3H), 5,29 (d, J = 18,1 Hz, 0,7H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,67 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,76 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz,

0,7H), 7,35-7,50 (m, 5H), 7,61 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,3 Hz, 2H).

(Ejemplo 253)

- 5 Síntesis de 2-[(1S,5aS,6R,11bR)-3-benzoil-10-hidroxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-14-il]acetato de metilo (341)

[Fórmula 261]



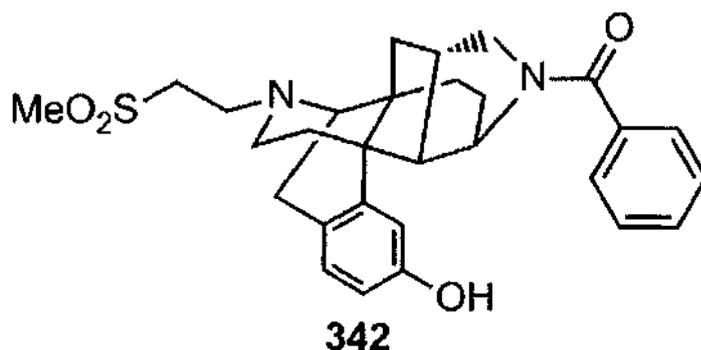
- 10 De acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 103, (1) y el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 341 y el clorhidrato del mismo (17,9 mg, 61 %) usando el compuesto 121 (30 mg, 0,058 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (8 µl, 0,087 mmol).

- 15 Compuesto 341 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,78-1,07 (m, 1H), 1,13-1,25 (m, 0,3H), 1,50-1,93 (m, 4,7H), 2,13-2,30 (m, 1H), 2,85-3,09 (m, 2H), 3,12-3,55 (m, 5,6H), 3,62-3,81 (m, 1,7H), 3,89 (s, 3H), 3,98-4,15 (m, 2H), 4,20-4,30 (m, 0,7H), 4,40-4,51 (m, 1H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,37-7,52 (m, 5H).

(Ejemplo 254)

- 20 Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-hidroxi-14-[2-(metilsulfonyl)etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (342)

[Fórmula 262]



- 25 De acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 12 y el Ejemplo 104, (4), se obtuvieron el compuesto del título 342 y el clorhidrato del mismo usando el compuesto 121 (30 mg, 0,06 mmol) y 1-cloro-2-(metilsulfonyl)etano (13 mg, 0,09 mmol).

- 30 Compuesto 342 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,75-1,10 (m, 1H), 1,50-2,00 (m, 5H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,75-2,95 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,10-3,60 (m, 5H), 3,60-3,95 (m, 6H), 4,06 (dd, J = 6,3, 13,2 Hz, 1H), 4,20-4,30 (m, 0,7H), 4,70-4,80 (m, 0,3H), 6,58 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,35-7,50 (m, 5H).

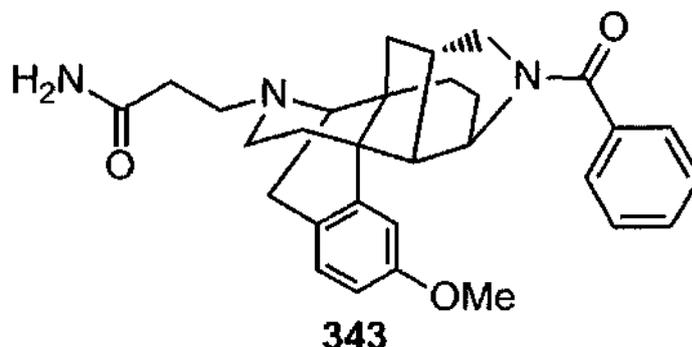
(Ejemplo 255)

3-[(1S,5aS,6R,11bR)-3-Benzoil-10-hidroxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-14-il]propanamida (344)

- 40 (1) Síntesis de 3-[(1S,5aS,6R,11bR)-3-benzoil-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-

metanonafto[1,2-e]indol-14-il]propanamida (343)

[Fórmula 263]



5

En una atmósfera de argón, se disolvió el compuesto 81 (20 mg, 0,048 mmol) en tolueno (1 ml) y metanol (0,1 ml), se añadió a la solución acrilamida (5 mg, 0,072 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas. Se añadió a la mezcla de reacción agua, la mezcla se extrajo con cloroformo, y a continuación la fase orgánica se lavó con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El producto en bruto

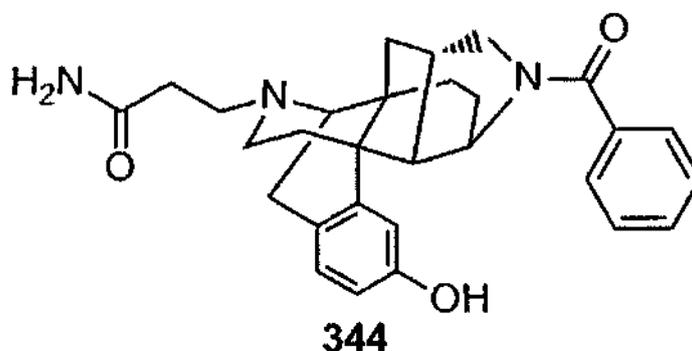
10

obtenido se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (15,6 mg, 67 %).
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,74-1,15 (m, 2H), 1,15-1,97 (m, 4H), 2,00-2,16 (m, 1H), 2,28-2,46 (m, 2H), 2,56-2,59 (m, 1H), 2,63-2,82 (m, 2H), 2,92-3,19 (m, 6,2H), 3,51-3,76 (m, 2,4H), 3,69 (s, 1,2H), 3,79 (s, 1,8H), 4,15-4,33 (m, 0,8H), 4,76-4,86 (m, 0,6H), 5,47 (s a, 1H), 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 0,4H), 6,64 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,4H), 6,69-6,74 (m, 1,2H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 0,4H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 0,6H), 7,37-7,47 (m, 5H), 7,66 (s a, 1H).

15

(2) Síntesis de 3-[(1S,5aS,6R,11bR)-3-benzoyl-10-hidroxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-14-il]propanamida (344)

[Fórmula 264]



20

De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 6, se obtuvieron el compuesto del título 344 y el clorhidrato del mismo (2,3 mg, 14 %) usando el compuesto 343 (15,6 mg, 0,032 mmol) que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente.

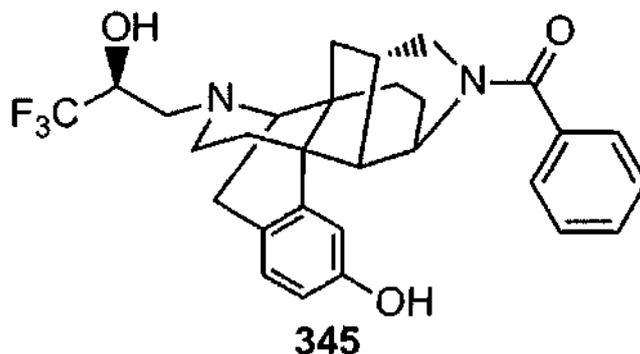
25

Compuesto 344 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,75-1,06 (m, 1H), 1,46-1,95 (m, 5H), 2,08-2,22 (m, 1H), 2,68-2,92 (m, 4H), 3,09-3,80 (m, 9,3H), 3,88-3,99 (m, 1H), 4,19-4,31 (m, 0,7H), 6,58 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,64 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,34-7,54 (m, 5H).

30 **(Ejemplo 256)**

Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-hidroxi-14-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (345)

35 [Fórmula 265]



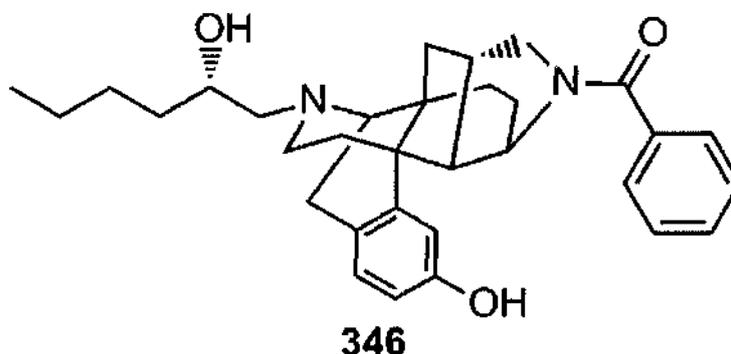
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 107, se obtuvieron el compuesto del título 345 y el clorhidrato del mismo (10 mg, 26 %) usando el compuesto 81 (30 mg, 0,07 mmol) y (S)-2-(trifluorometil)oxirano (0,1 ml).

Compuesto 345 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,80-1,10 (m, 2H), 1,50-2,00 (m, 4H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,80-3,10 (m, 2H), 3,10-3,35 (m, 4H), 3,40-3,95 (m, 6,3H), 4,20-4,30 (m, 0,7H), 4,60-4,90 (m, 1H), 6,58 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,79 (d, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,36-7,50 (m, 5H).

(Ejemplo 257)

Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-hidroxi-14-((S)-2-hidroxihexil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (346)

[Fórmula 266]



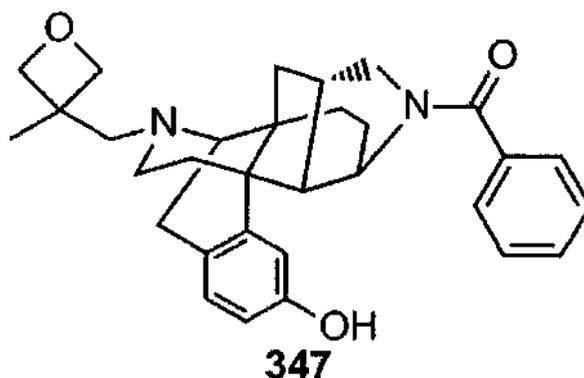
De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 107, se obtuvieron el compuesto del título 346 y el clorhidrato del mismo (10 mg, 27 %) usando el compuesto 81 (30 mg, 0,07 mmol) y (S)-2-butiloxirano (0,1 ml).

Compuesto 346 (clorhidrato) RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,75-1,05 (m, 4H), 1,10-1,95 (m, 11H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,75-3,00 (m, 2H), 3,10-3,30 (m, 4H), 3,35-3,80 (m, 5H), 3,90-4,10 (m, 2H), 4,20-4,30 (m, 0,7H), 4,70-4,80 (m, 0,3H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,64 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,30-7,50 (m, 5H).

(Ejemplo 258)

Síntesis de [(1S,5aS,6R,11bR)-10-hidroxi-14-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H,3aH,11cH)-il](fenil)metanona (347)

[Fórmula 267]



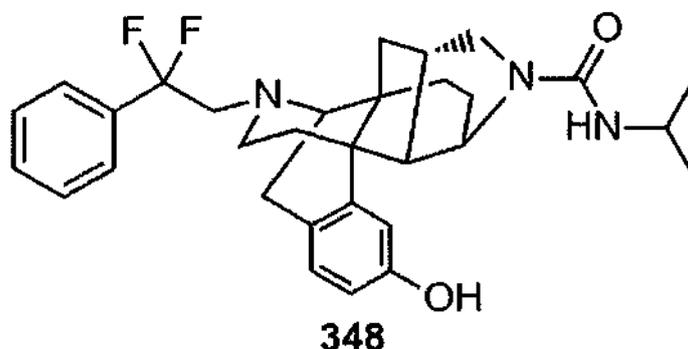
De acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 103, (1) y el Ejemplo 107, el compuesto del título 347 se obtuvo usando el compuesto 121 (24 mg, 0,047 mmol) y éster de (3-metiloxetan-3-il)metilo del ácido tolueno-4-sulfónico (18 mg, 0,07 mmol).

5 Compuesto 347 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,75-1,78 (m, 9H), 1,78-1,95 (m, 1H), 2,12-2,32 (m, 2H), 2,46-2,56 (m, 1H), 2,60-2,72 (m, 2H), 2,85-3,16 (m, 4H), 3,30-3,44 (m, 1H), 3,52-3,72 (m, 1,7H), 4,14-4,26 (m, 0,6H), 4,26-4,35 (m, 2H), 4,43-4,53 (m, 2H), 4,82 (t, J = 6,8 Hz, 0,7H), 5,74 (s a, 0,3H), 6,48 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 6,54 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,3H), 6,63 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 0,7H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 6,82 (s a, 0,7H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 0,3H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 0,7H), 7,30-7,49 (m, 5H).

(Ejemplo 259)

15 Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-10-hidroxi-N-isopropil-3a,4,5,6,7,11c-hexahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-3(2H)-carboxamida (348)

[Fórmula 268]



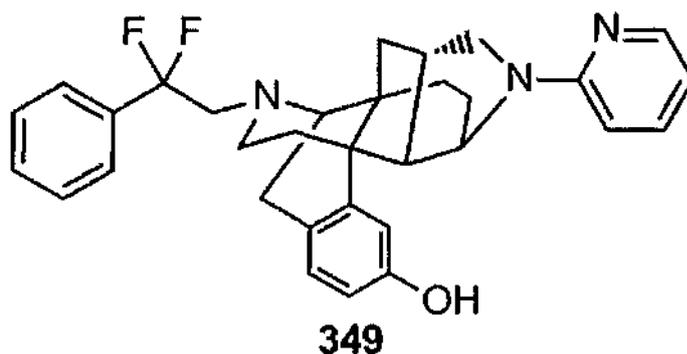
20 De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 122, se obtuvieron el compuesto del título 348 y el clorhidrato del mismo (10 mg, 39 %) usando el compuesto 130 (20 mg, 0,04 mmol) e isocianato de isopropilo (5 µl, 0,05 mmol).

25 Compuesto 348 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,70-0,85 (m, 1H), 0,85-1,05 (m, 2H), 1,08 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,15-1,30 (m, 3H), 1,65-1,80 (m, 1H), 2,26-2,38 (m, 2H), 2,70-3,15 (m, 8H), 3,30-3,45 (m, 1H), 3,65-3,80 (m, 1H), 3,90-4,05 (m, 2H), 4,11 (s a, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,61 (s a, 1H).

(Ejemplo 260)

30 Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-3-(piridin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (349)

[Fórmula 269]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 164, se obtuvieron el compuesto del título 349 y el clorhidrato del mismo (10 mg, 39 %) usando el compuesto 130 (20 mg, 0,04 mmol).

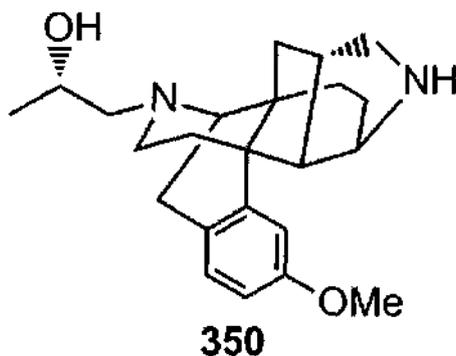
- 5 Compuesto 349 (base libre) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,70-0,85 (m, 1H), 1,20-1,70 (m, 5H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,30-2,35 (m, 2H), 2,70-3,20 (m, 8H), 3,43 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 4,50-4,66 (m, 1H), 6,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,48 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35-7,46 (m, 4H), 7,46-7,50 (m, 2H), 8,00-8,10 (m, 1H).

10 **(Ejemplo 261)**

(1S,5aS,6R,11bR)-14-((S)-2-Hidroxipropil)-3-(piridin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (351)

- 15 (1) Síntesis de (2S)-1-[(1S,5aS,6R,11bR)-10-metoxi-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-14-il]propan-2-ol (350)

[Fórmula 270]

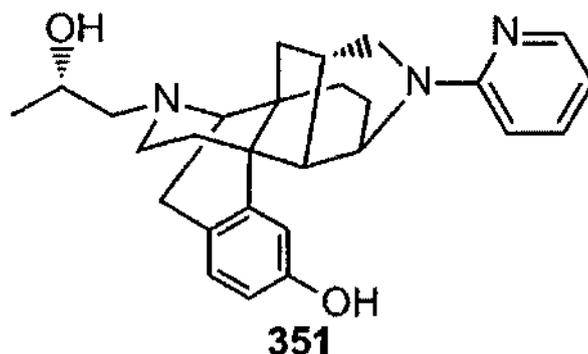


20

De acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 107 y el Ejemplo 106, (4), se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título usando el compuesto 127 (200 mg, 0,41 mmol) y óxido de (S)-(-)-propileno (1 ml).

- 25 (2) Síntesis de (1S,5aS,6R,11bR)-14-((S)-2-hidroxipropil)-3-(piridin-2-il)-2,3,3a,4,5,6,7,11c-octahidro-1H-6,11b-(iminoetano)-1,5a-metanonafto[1,2-e]indol-10-ol (351)

[Fórmula 271]



De acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 164, se obtuvieron el compuesto del título 351 (7,2 mg, 22 %) y el clorhidrato del mismo usando el producto en bruto que se preparó en el apartado (1) mencionado anteriormente (28,3 mg, 0,077 mmol) y 2-bromopiridina (11 μ l, 0,12 mmol).

Compuesto 351 (clorhidrato) RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,00-1,14 (m, 1H), 1,24-1,41 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,58-1,76 (m, 3H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,23-2,35 (m, 1H), 2,85-2,96 (m, 1H), 3,03-3,16 (m, 1H), 3,18-3,40 (m, 4H), 3,41-3,58 (m, 3H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,14 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,20-4,32 (m, 1H), 4,54-4,62 (m, 1H), 6,76 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91-6,98 (m, 1H), 7,08 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79-7,92 (m, 1H), 7,92-8,03 (m, 1H).

(Ejemplo 262)

(1) Ensayo funcional de receptores opioides

Se investigaron las actividades funcionales de los compuestos de la presente invención para los receptores opioides μ , δ y κ .

Métodos:

El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con un método prescrito usando el kit Lance Ultra cAMP Kit (Perkin-Elmer). Las actividades de agonista se evaluaron como sigue a continuación. Se hicieron reaccionar células CHO que expresan cada receptor opioide (μ , δ o κ) y un compuesto de ensayo en un tampón de ensayo (1 x HBSS, HEPES 1 M, pH 7,4, IBMX 250 mM (isobutilmetilxantina), BSA al 7,5 %) durante 30 minutos en presencia de forskolina 10 μ M. A continuación, se añadió el reactivo de detección de AMPc incluido en el kit y, después de 1 hora, se llevaron a cabo mediciones de fluorescencia resuelta en el tiempo usando un lector de placas EnVision (Perkin-Elmer). Se obtuvo una curva de dosis-respuesta del compuesto de ensayo a partir de los valores de fluorescencia medidos a 665 nm, y se calcularon el valor de CE_{50} y el valor de E_{max} . El valor de E_{max} se calculó como una proporción de la respuesta máxima del compuesto de ensayo con respecto a la respuesta máxima de cada agente de control (SNC80 para δ , DAMGO para μ , U-69593 para κ) tomada como un 100%.

(2) Resultados

Los resultados se muestran en las Tablas 24 a 26.

SNC80:

(+)-4-[(α R)- α -((2S,5R)-4-Alil-2,5-dimetil-1-piperazinil)-3-metoxibencil]-N,N-dietilbenzamida

DAMGO:

[D-Ala²,N-MePhe⁴,Gly-ol]encefalina

U-69593:

(+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-Metil-N-[7-(1-pirrolidinil)-1-oxaespiro[4.5]dec-8-il]bencenoacetamida

[Tabla 24]

Compuesto ¹⁾	Receptor δ		Receptor μ		Receptor κ	
	Valor de CE_{50} (nM)	E_{max} (%)	Valor de CE_{50} (nM)	E_{max} (%)	Valor de CE_{50} (nM)	E_{max} (%)
Compuesto 10 (Ejemplo 6)	< 1	127	N.C.	(3,9) ^a	N.C.	(2,9) ^a

Compuesto ¹⁾	Receptor δ		Receptor μ		Receptor κ	
	Valor de CE ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	Valor de CE ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	Valor de CE ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
Compuesto 12 (Ejemplo 8)	< 1	94	> 1	103	> 10	96
Compuesto 27 (Ejemplo 23)	< 10	95	> 50	34	N.C.	(33)
Compuesto 31 (Ejemplo 27)	< 10	46	N.C.	(14) ^a	> 1	23
Compuesto 50 (Ejemplo 46)	< 1	82	N.C.	(5,4) ^a	N.C.	(12) ^a
Compuesto 57 (Ejemplo 53)	< 10	63	N.C.	(3,0) ^a	N.C.	(25) ^a
Compuesto 58 (Ejemplo 54)	< 10	66	> 1	54	N.C.	(19) ^a
Compuesto 68 (Ejemplo 61)	< 10	90	> 100	56	> 100	99
Compuesto 78 (Ejemplo 68)	< 1	83	N.C.	(4,7) ^a	N.C.	(5,5) ^a
Compuesto 79 (Ejemplo 69)	< 1	75	N.C.	(8,8) ^a	N.C.	(9,6) ^a
Compuesto 83 (Ejemplo 73)	< 1	99	N.C.	(7,9) ^a	N.C.	(2,1) ^a
Compuesto 84 (Ejemplo 74)	< 10	99	N.C.	(20) ^a	N.C.	(5,9) ^a

[Tabla 25]

Compuesto ¹⁾	Receptor δ		Receptor μ		Receptor κ	
	Valor de CE ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	Valor de CE ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	Valor de CE ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
Compuesto 155 (Ejemplo 123)	< 1	91	N.C.	(3,0) ^a	> 1	47
Compuesto 159 (Ejemplo 126)	< 1	76	N.C.	(2,8) ^a	< 1	37
Compuesto 167 (Ejemplo 134)	< 1	96	N.C.	(4,6) ^a	> 1	22
Compuesto 195 (Ejemplo 147)	< 10	92	N.C.	(5,6) ^a	> 1	27
Compuesto 196 (Ejemplo 148)	< 10	67	N.C.	(7,6) ^a	> 1	12
Compuesto 221 (Ejemplo 164)	< 1	90	> 1	30	> 1	42
Compuesto 222 (Ejemplo 165)	< 10	105	> 100	52	N.C.	(43) ^a
Compuesto 241 (Ejemplo 183)	< 10	81	N.C.	(11) ^a	> 1	33
Compuesto 242 (Ejemplo 184)	< 50	68	N.C.	(9,2) ^a	> 10	47
Compuesto 283 (Ejemplo 217)	< 50	91	> 500	101	N.C.	(11) ^a

Compuesto ¹⁾	Receptor δ		Receptor μ		Receptor κ	
	Valor de CE ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	Valor de CE ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	Valor de CE ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
Compuesto 285 (Ejemplo 219)	< 10	81	> 10	48	> 100	78
Compuesto 293 (Ejemplo 225)	< 10	91	> 50	17	> 50	51

[Tabla 26]

Compuesto ¹⁾	Receptor δ		Receptor μ		Receptor κ	
	Valor de CE ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	Valor de CE ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	Valor de CE ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
Compuesto 298 (Ejemplo 228)	< 10	102	> 50	16	> 100	32
Compuesto 300 (Ejemplo 230)	< 50	105	> 100	26	> 500	39
Compuesto 306 (Ejemplo 234)	< 10	84	N.C.	(2,8) ^a	N.C.	(9,5) ^a
Compuesto 308 (Ejemplo 235)	< 10	94	N.C.	(2,5) ^a	> 100	38
Compuesto 311 (Ejemplo 237)	< 50	82	> 100	18	> 500	16
Compuesto 334 (Ejemplo 248)	< 1	87	N.C.	(2,9) ^a	> 1	39
Compuesto 329 (Ejemplo 246)	< 1	76	N.C.	(0,9) ^a	> 10	14

1): se usó clorhidrato.

N.C.: dado que la reacción no alcanzó el máximo incluso para la concentración máxima (10 μ M), no se calculó el valor de CE₅₀.

a: dado que la reacción no alcanzó el máximo incluso para la concentración máxima, la tasa de respuesta para la concentración máxima se mostró como un valor de referencia.

5 Como se muestra en las Tablas 24 y 26, se confirmó que los compuestos de la presente invención tienen fuertes actividades de agonista frente al receptor opioide δ .

(Ejemplo 263)

10 (1) Actividad analgésica (método de vueltas superhelicoidales de ácido acético)

15 Se usaron ratones macho ICR como grupos que consistieron cada uno en ocho ratones. Veinte minutos después de la administración subcutánea de un compuesto de ensayo (3 mg/kg), se administró por vía intraperitoneal una solución acuosa al 0,6% de ácido acético (0,1 ml/10 g de peso corporal), y a partir del punto de 5 minutos después de la administración, se contó el número de vueltas superhelicoidales observado durante 20 minutos. La actividad analgésica se evaluó basándose en la tasa de inhibición de vueltas superhelicoidales (% de inhibición) del grupo de administración de compuesto de ensayo con respecto al número de vueltas superhelicoidales del grupo de administración de disolvente.

20 (2) Resultados

Los resultados se muestran en la Tabla 27.

[Tabla 27]

Compuesto ¹⁾	Actividades inhibitoras frente a vueltas superhelicoidales ²⁾
Compuesto 78 (Ejemplo 68)	+

Compuesto ¹⁾	Actividades inhibitoras frente a vueltas superhelicoidales ²⁾
Compuesto 79 (Ejemplo 69)	++
Compuesto 159 (Ejemplo 126)	++
Compuesto 223 (Ejemplo 166)	+++
Compuesto 239 (Ejemplo 181)	+++
Compuesto 243 (Ejemplo 185)	++
Compuesto 257 (Ejemplo 199)	++
Compuesto 298 (Ejemplo 228)	+++

1): se usó clorhidrato.

2): los resultados de la evaluación de las actividades inhibitoras frente a vueltas superhelicoidales se clasificaron basándose en la tasa de inhibición que sigue continuación.

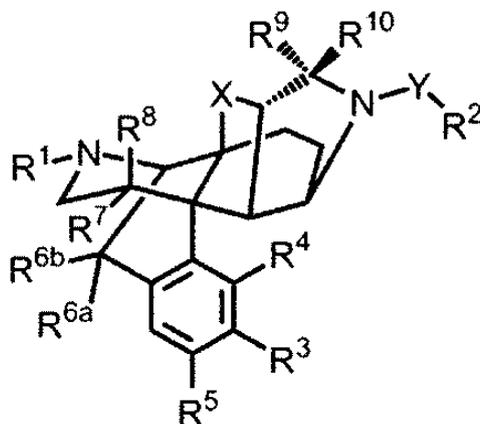
≥ 90 %, +++; 70 ≤ % < 90, ++; 50 ≤ % < 70, +

Como se muestra en la Tabla 27, se confirmó que los compuestos de la presente invención tienen una fuerte actividad analgésica.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de morfina representado por la siguiente fórmula general (I):

5 [Fórmula I]



(I)

(en la que, en la fórmula, R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, alqueno C₂₋₆, cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilo C₃₋₆, o heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono),

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), alqueno C₂₋₆, arilalqueno (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono), heteroarilalqueno (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquilalqueno (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalqueno C₄₋₆, cicloalquenalquilo (el resto cicloalqueno tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o cicloalquenalqueno (el resto cicloalqueno tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono),

R³, R⁴ y R⁵, que son iguales o diferentes, representan hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carbamoilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₀, nitro, amino, o acilamino (el resto acilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono),

R^{6a} y R^{6b} representan hidrógeno,

R⁷ y R⁸, que son iguales o diferentes, representan hidrógeno, flúor o hidroxilo,

R⁹ y R¹⁰, que son iguales o diferentes, representan hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀,

X representa O o CH₂, e

Y representa C=O, C=S, SO₂, C(=O)O, C(=O)NR¹¹, C(=S)NR¹¹, o un enlace atómico, donde R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o puede formar un anillo de 4 a 7 miembros junto con el átomo de N al que se une R¹¹ y R², donde el anillo de 4 a 7 miembros puede contener un heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre átomos de N, O, y S como átomos constituyentes del anillo distintos del átomo de N al que se une R¹¹, y puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), acilo C₂₋₆, y grupo oxo,

con la condición de que el alquilo C₁₋₁₀ como R¹ o R², el resto alqueno y el resto cicloalquilo del cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R², el resto alqueno del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R², así como el resto alqueno del heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R² pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre 1 a 6 halógenos, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₀, alcamoilo C₁₋₆, alcamoiloxi C₁₋₆, carboxilo, alcocicarbamoilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), carbamoilo, alquilcarbamoilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono),

dialquilcarbamoilo (cada resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), alquilsulfonylo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), alquiltio (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1 a 6 halógenos, arilcarbonilo, y oxetanilo,

- 5 el arilo como R¹, el resto arilo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹, el arilo como R², el heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo) como R², o el resto arilo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R², el resto heteroarilo del heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R², el resto arilo del arilalquenilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 2 a 6 átomos de carbono) como R², el resto heteroarilo del heteroarilalquenilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquileo tiene de 2 a 6 átomos de carbono) como R², el resto arilo del ariloxi C₆₋₁₀ como R³, R⁴ o R⁵, y el arilo C₆₋₁₀ como R⁹ o R¹⁰ pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, hidroxi, alcocarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), carbamoilo, alquilcarbamoilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), dialquilcarbamoilo (cada resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos, fenilo, heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), fenoxi, fenilalquilo (el alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono), metilendioxi, y NR¹²R¹³, donde R¹² y R¹³ representan independientemente
- 10 hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquileo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcanoil C₁₋₆, o alcocarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), o R¹² y R¹³ pueden formar un anillo de 4 a 7 miembros junto con el átomo de N al que se unen, donde el anillo de 4 a 7 miembros puede contener además un heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y además,
- 15 el resto alquileo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R² pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre fenilo y alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos), o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

2. El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1,

- 30 en la que R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, alquileo C₂₋₆, cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilo C₃₋₆, o heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono),
- 35 R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), alquileo C₂₋₆, arilalquenilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), heteroarilalquenilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquileo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquilalquenilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquenilo C₄₋₆, cicloalquenilalquilo (el resto cicloalquenilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o cicloalquenilalquenilo (el resto cicloalquenilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 2 a 6 átomos de carbono),
- 40 R³ es hidroxilo o carbamoilo, R⁴ es hidrógeno, y R⁵ es hidrógeno, todos los R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son grupos hidrógeno, X representa O o CH₂, e
- 45 Y representa C=O, C=S, SO₂, C(=O)O, C(=O)NR¹¹, C(=S)NR¹¹, o un enlace atómico, donde R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o puede formar un anillo de 4 a 7 miembros junto con el átomo de N al que se une R¹¹ y R², donde el anillo de 4 a 7 miembros puede contener un heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre átomos de N, O, y S como átomos constituyentes del anillo distintos del átomo de N al que se une R¹¹, y puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquilo C₁₋₆, aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), acilo C₂₋₆, y grupo oxo,
- 50 con la condición de que el alquilo C₁₋₁₀ como R¹ o R², el resto alquileo y el resto cicloalquilo del cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R², el resto alquileo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R², así como el resto alquileo del heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R² pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre 1 a 6 halógenos, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₀, alcanoil C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, carboxilo, alcocarbonilo (el resto alcoxi
- 55
- 60
- 65

- tiene de 1 a 6 átomos de carbono), carbamoilo, alquilcarbamoilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), dialquilcarbamoilo (cada resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), alquilsulfonilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), alquiltio (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1 a 6 halógenos, arilcarbonilo, y oxetanilo,
- 5 el arilo como R¹, el resto arilo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹, el arilo como R², el heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo) como R², o el resto arilo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R², el resto heteroarilo del heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R², el resto arilo del arilalquenilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 2 a 6 átomos de carbono) como R², y el resto heteroarilo del heteroarilalquenilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquileo tiene de 2 a 6 átomos de carbono) como R² pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆,
- 15 hidroxilo, alcocarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), carbamoilo, alquilcarbamoilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), dialquilcarbamoilo (cada resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos, fenilo, heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), fenoxi, fenilalquilo (el alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono), metilendioxi, y NR¹²R¹³, donde R¹² y R¹³
- 20 representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquileo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcanoil C₁₋₆, o alcocarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), o R¹² y R¹³ pueden formar un anillo de 4 a 7 miembros junto con el átomo de N al que se unen, donde el anillo de 4 a 7 miembros puede contener además un heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y además,
- 25 el resto alquileo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R² pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre fenilo y alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos.
3. El derivado de morfina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que:
- 30 R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, alquileo C₂₋₆, cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilo C₃₋₆, o heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono),
- 35 R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), alquileo C₂₋₆, arilalquenilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), heteroarilalquenilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquileo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquilalquenilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalquenilo C₄₋₆, cicloalquenilalquilo (el resto cicloalquenilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o cicloalquenilalquenilo (el resto cicloalquenilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 2 a 6 átomos de carbono),
- 40 R³ es hidroxilo o carbamoilo, R⁴ es hidrógeno, y R⁵ es hidrógeno, todos los R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son grupos hidrógeno, X representa CH₂ e
- 45 Y representa C=O, C=S, SO₂, C(=O)O, C(=O)NR¹¹, C(=S)NR¹¹, o un enlace atómico, donde R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o puede
- 50 formar un anillo de 4 a 7 miembros junto con el átomo de N al que se une R¹¹ y R², donde el anillo de 4 a 7 miembros puede contener un heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre átomos de N, O, y S como átomos constituyentes del anillo distintos del átomo de N al que se une R¹¹, y puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), acilo C₂₋₆, y grupo oxo,
- 55 con la condición de que el alquilo C₁₋₁₀ como R¹ o R², el resto alquileo y el resto cicloalquilo del cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R², así como el resto alquileo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R² pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre 1 a 6 halógenos, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₀, alcanoil C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, carboxilo, y
- 60 alcocarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), el arilo como R¹, el resto arilo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene

de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹, el arilo como R², el heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo) como R², o el resto arilo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R², el resto heteroarilo del heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R², el resto arilo del arilalquilenilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono) como R², y el resto heteroarilo del heteroarilalquilenilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquilenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono) como R² pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, hidroxilo, alcoxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), carbamoilo, alquilcarbamoilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), dialquilcarbamoilo (cada resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos, fenilo, heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), fenoxi, fenilalquilo (el alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono), metilendioxi, y NR¹²R¹³, donde R¹² y R¹³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, o alcoxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), o R¹² y R¹³ pueden formar un anillo de 4 a 7 miembros junto con el átomo de N al que se unen, donde el anillo de 4 a 7 miembros puede contener además un heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y además, el resto alquilenilo del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R² puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre fenilo y alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos.

4. El derivado de morfina o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) o en el que R¹ es alquilo C₂₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 6 halógenos, o alquilo C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆.

5. El derivado de morfina o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y es C=O, C(=O)O, C(=O)NR¹¹, o un enlace atómico o en el que Y es C(=O)O, o C(=O)NR¹¹.

6. El derivado de morfina o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y es un enlace atómico, y R² es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo) o en el que Y es un enlace atómico, y R² es heteroarilo (contiene al menos un átomo de N como átomo constituyente del anillo, y puede contener además de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S).

7. El derivado de morfina o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y es C(=O), R² es alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) o en el que Y es C(=O), y R² es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo).

8. El derivado de morfina o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R³ es halógeno, ciano, carbamoilo, alcoxi C₁₋₆, amino, o acilamino (el resto acilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), R⁴ es hidrógeno o hidroxilo, y R⁵ es hidrógeno o en el que R³ es hidroxilo o carbamoilo, R⁴ es hidrógeno, y R⁵ es hidrógeno.

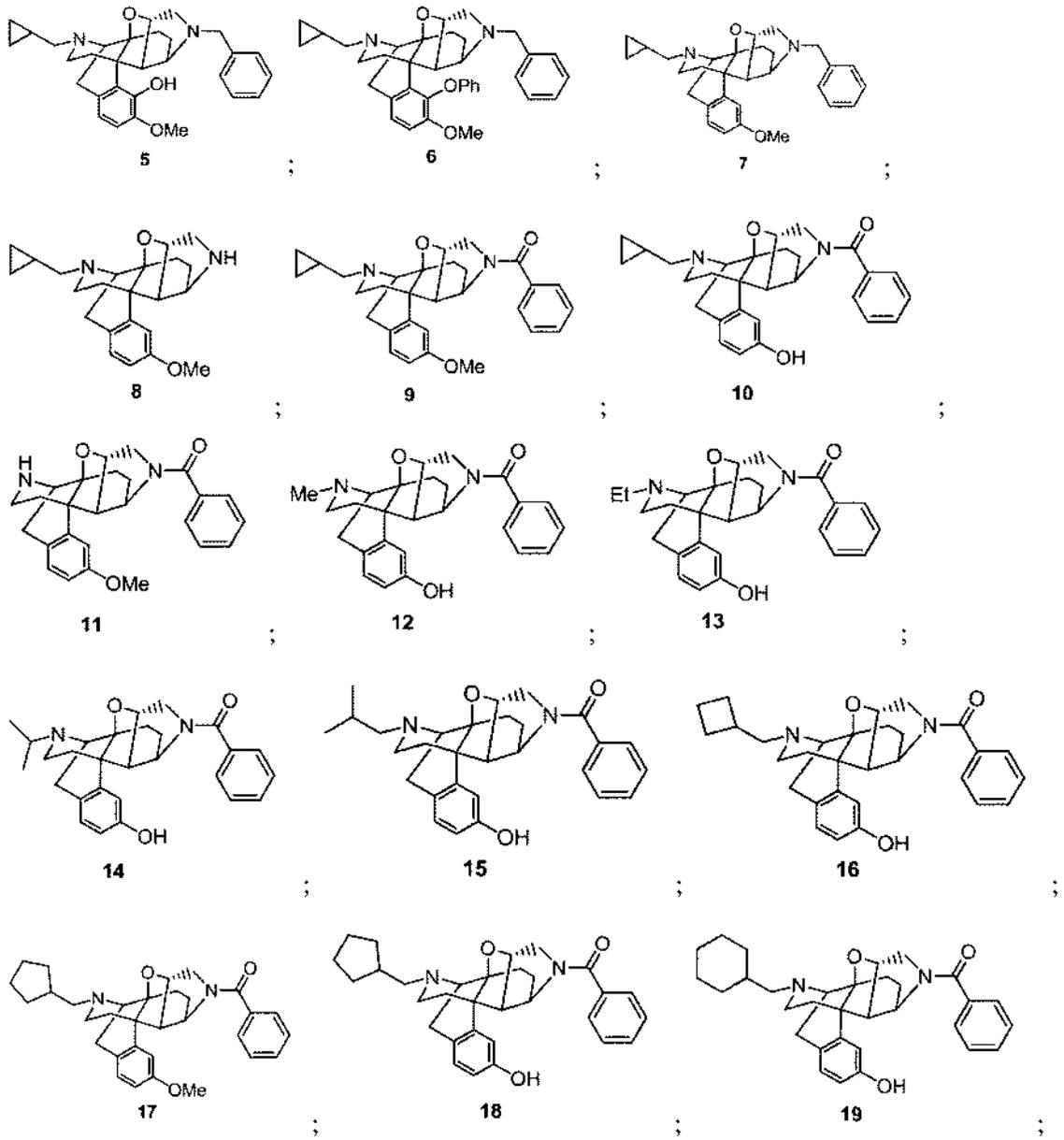
9. El derivado de morfina o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

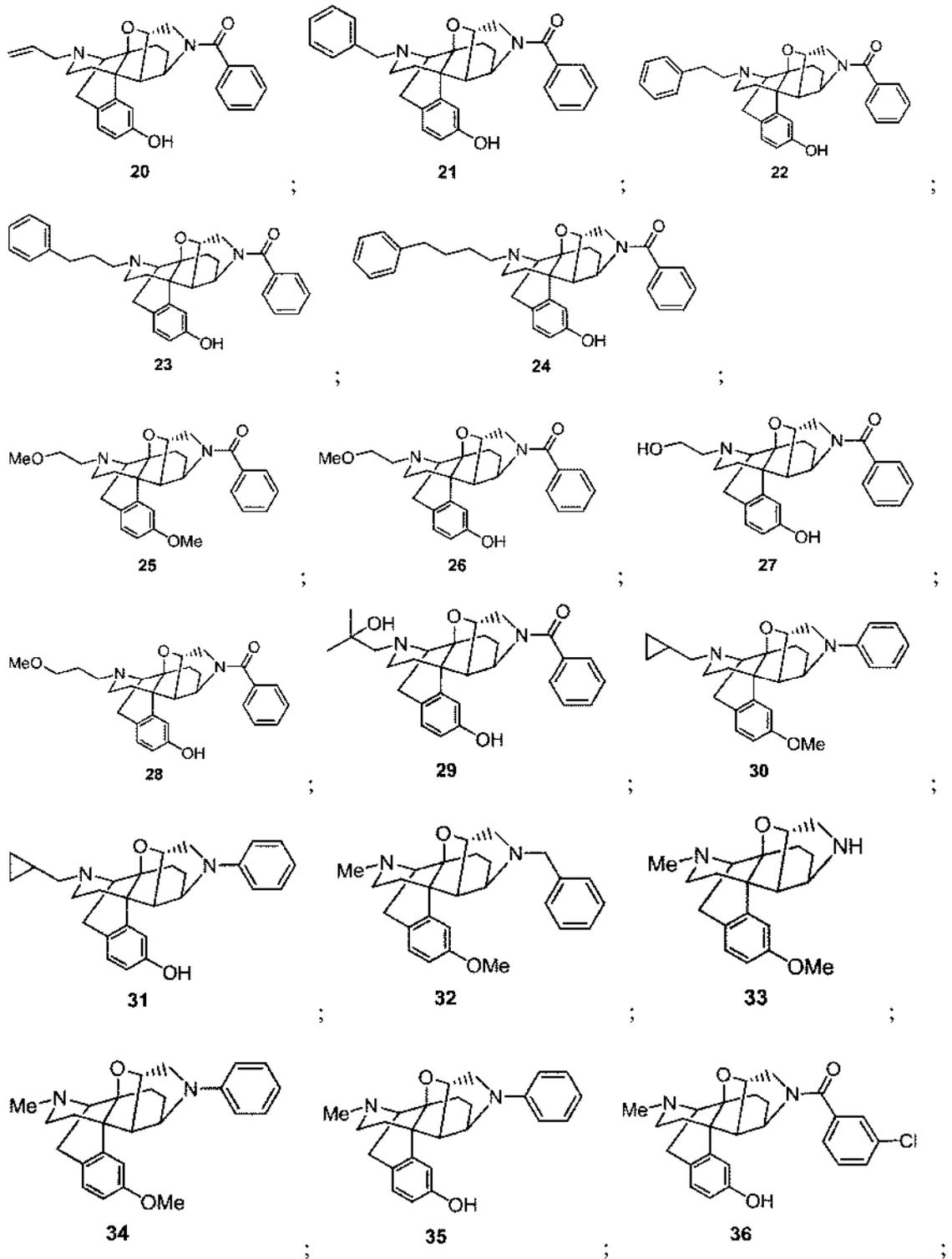
R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógenos,

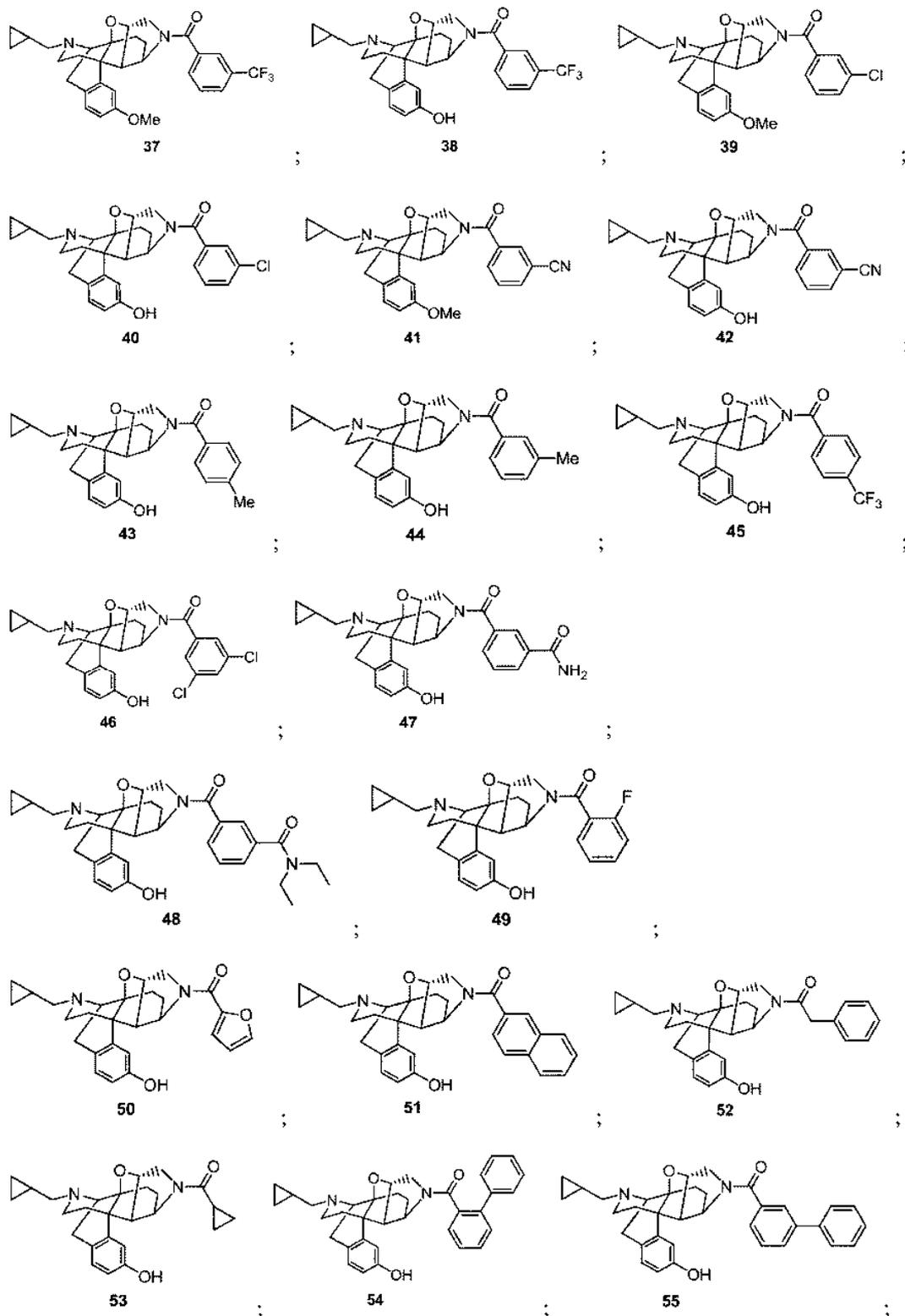
R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono),

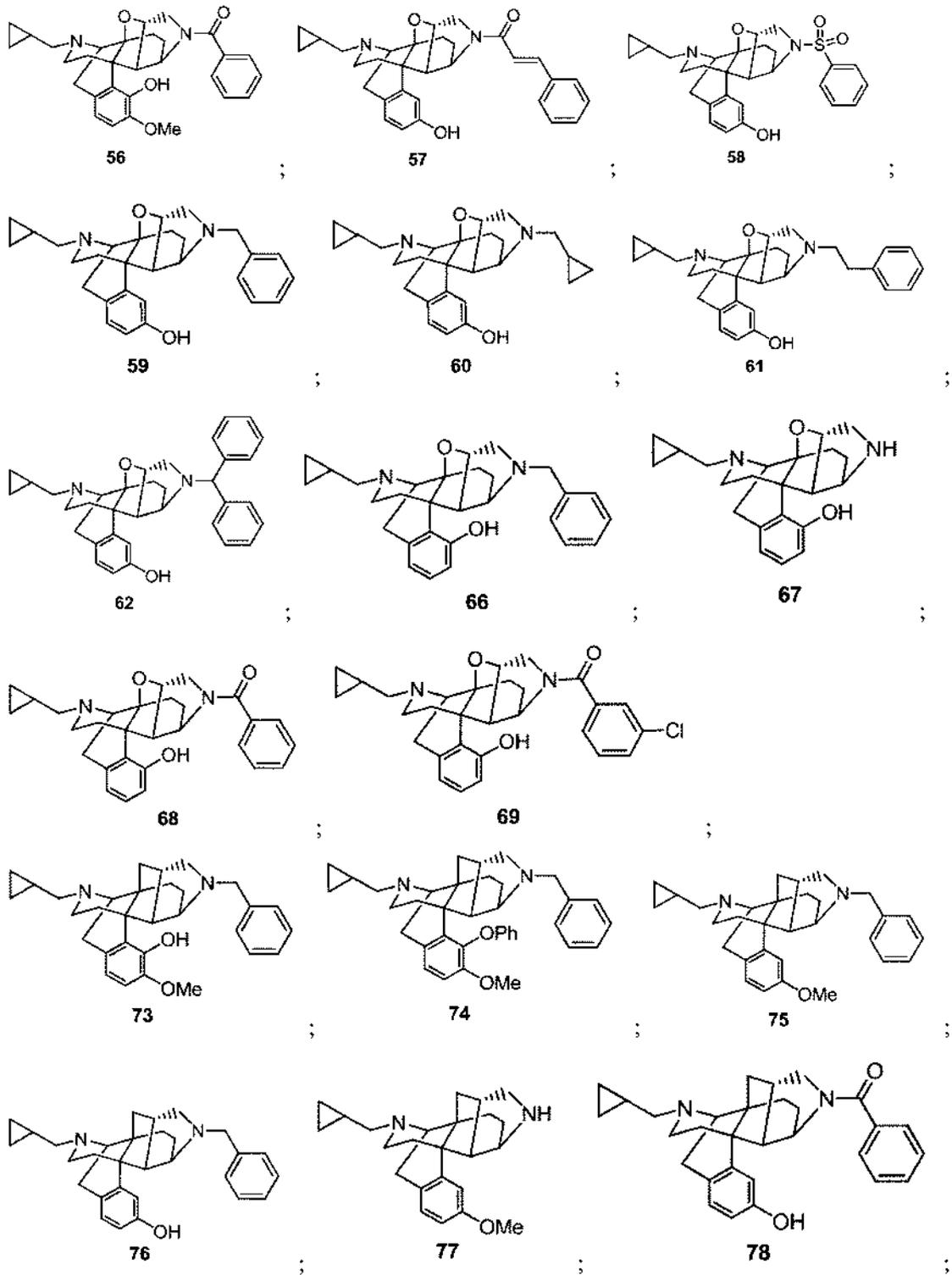
R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), heteroarilalquilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), alquilenilo C₂₋₆, arilalquilenilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), heteroarilalquilenilo (el heteroarilo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo, y el resto alquilenilo tiene de 2 a 6 átomos de

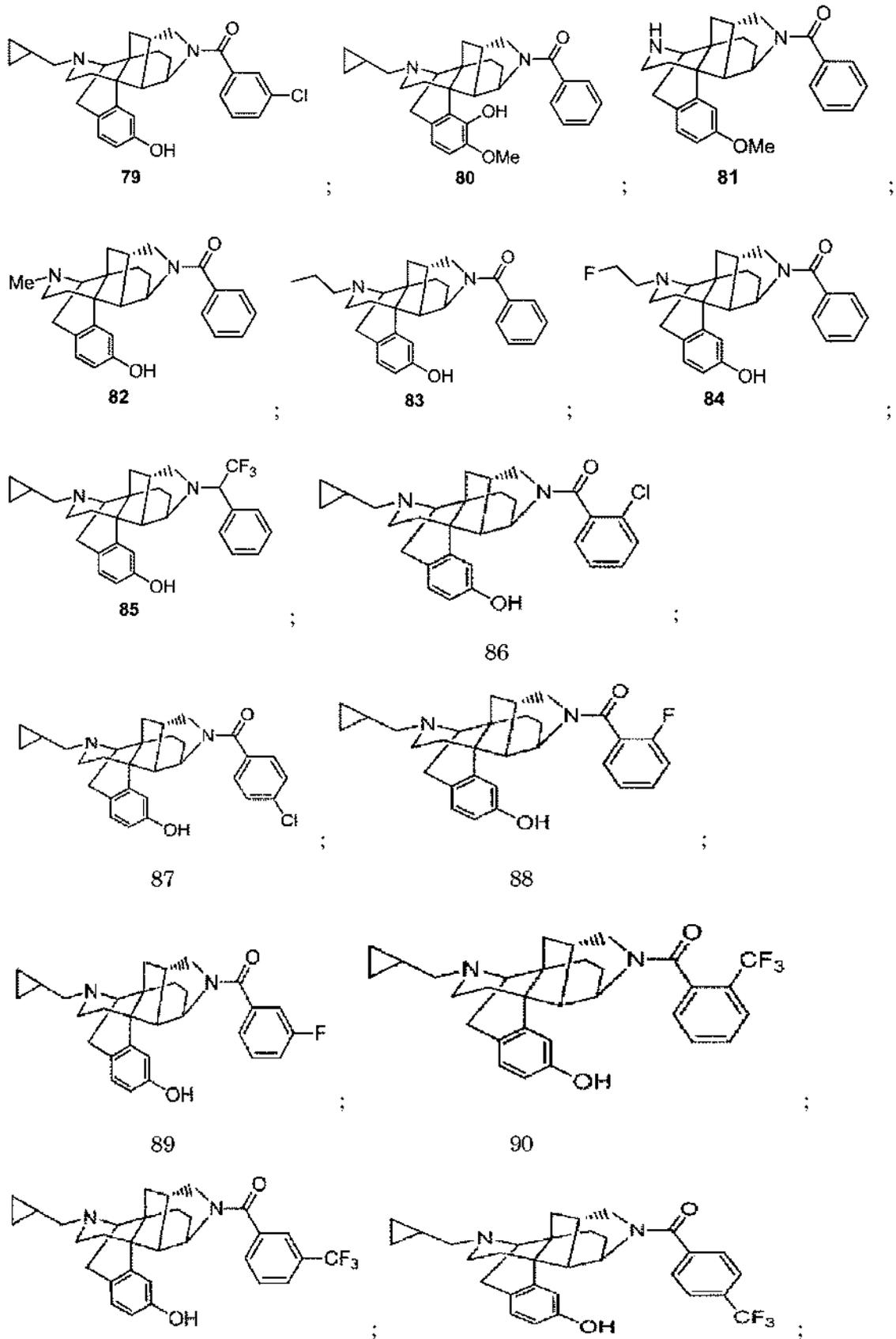
- carbono), cicloalquilalqueno (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono), cicloalqueno C₄₋₆, cicloalquenalquilo (el resto cicloalqueno tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o cicloalquenalqueno (el resto cicloalqueno tiene de 4 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono),
- 5 R³ y R⁴, que son iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carbamoilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₀, amino, o acilamino (el resto acilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono),
X es O o CH₂, e
Y es C=O, SO₂, o un enlace atómico, con la condición de que el alquilo C₁₋₆ como R¹ o R², el resto cicloalquilo y el resto alqueno del cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R², así como el resto alqueno del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R² pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre 1 a 3 halógenos, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi C₆₋₁₀, alcanoiloxi C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, y alcóxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono),
- 10 el resto arilo del aralquilo como R¹, el arilo como R², el heteroarilo como R², o el resto arilo del aralquilo como R², el resto heteroarilo del heteroarilalquilo como R², el resto arilo del arilalqueno como R², el resto heteroarilo del heteroarilalqueno como R², y el resto arilo del ariloxi C₆₋₁₀ como R³ o R⁴ pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, hidroxilo, alcóxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), carbamoilo, alquilcarbamoilo (el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), dialquilcarbamoilo (cada resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono), halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos, alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos, fenilo, heteroarilo (que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como átomos constituyentes del anillo), fenoxi, fenilalquilo (el alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono), metilendioxi, y NR¹²R¹³, donde R¹² y R¹³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, o alcóxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono), o R¹² y R¹³ pueden formar un anillo de 4 a 7 miembros junto con el átomo de N al que se unen, anillo de 4 a 7 miembros que puede contener además un heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y además,
- 15 el resto alqueno del aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) como R¹ o R² puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre fenilo y alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos.
- 20 30
10. El derivado de morfina o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilalquilo (el resto cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 5 átomos de carbono) o en el que R¹ es alquilo C₂₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 halógenos, o alquilo C₂₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆.
- 35
11. El derivado de morfina o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en el que R² es arilo C₆₋₁₀.
- 40
12. El derivado de morfina o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que uno de R³ y R⁴ es hidroxilo, y el otro es hidrógeno.
- 45
13. El derivado de morfina o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que R³ es carbamoilo, halógeno, alcoxi C₁₋₆, ciano, amino, o acilamino (el resto acilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono), y R⁴ es hidrógeno o hidroxilo o en el que R³ es hidroxilo o carbamoilo, y R⁴ es hidrógeno o en el que R³ es carbamoilo, y R⁴ es hidroxilo.
- 50
14. El derivado de morfina o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de morfina se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

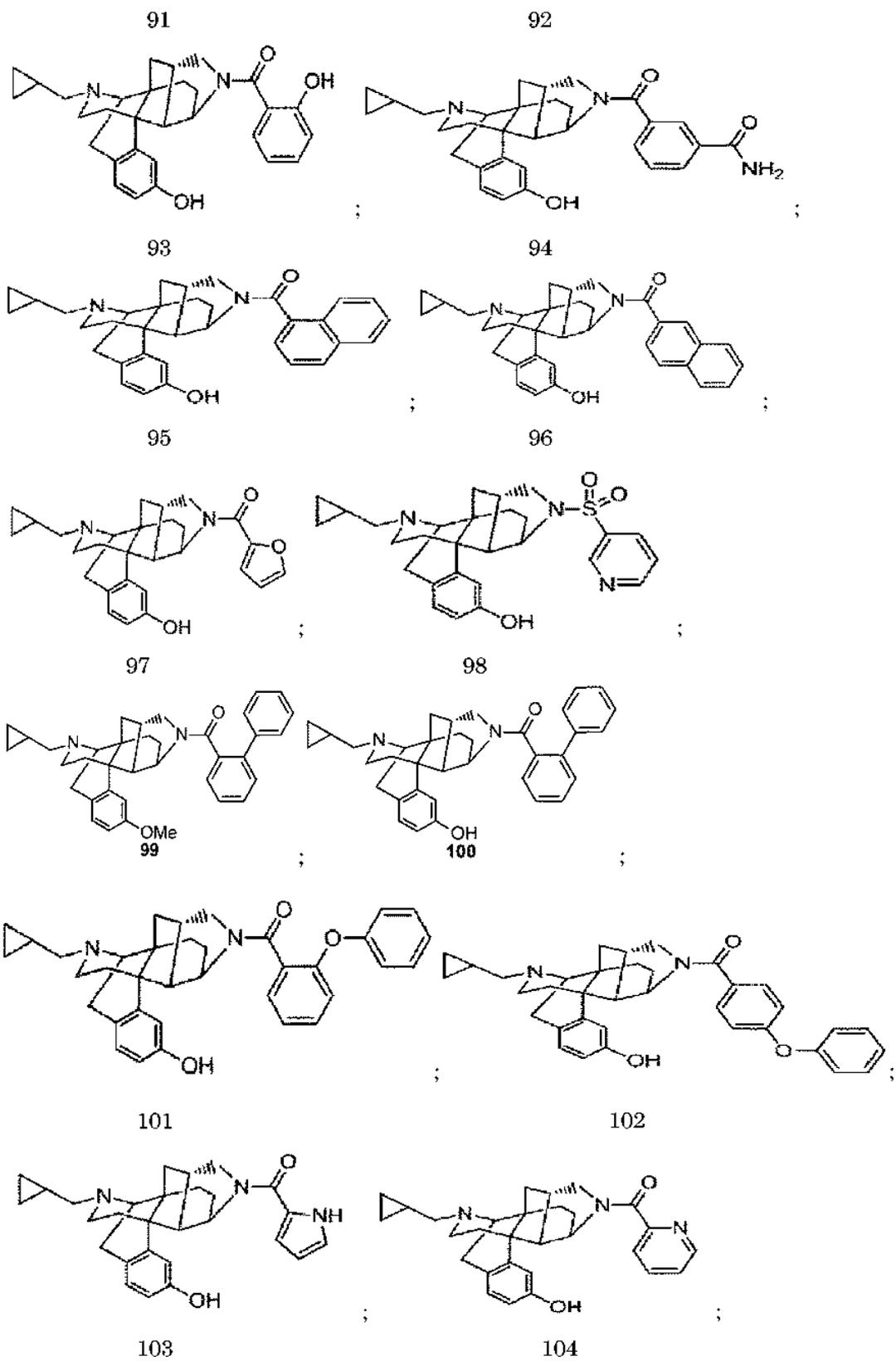


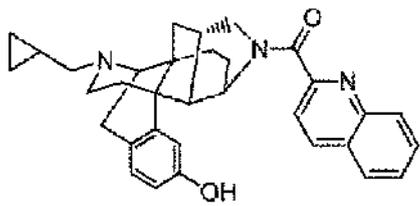




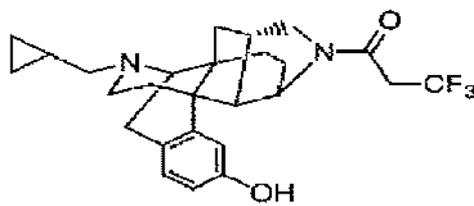




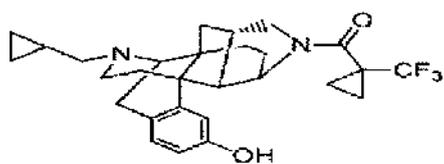




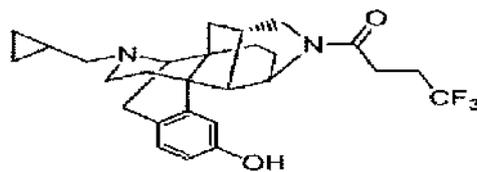
105



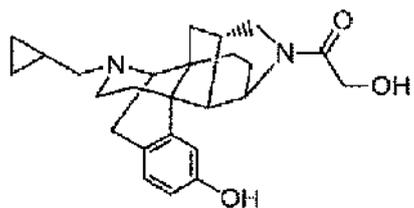
106



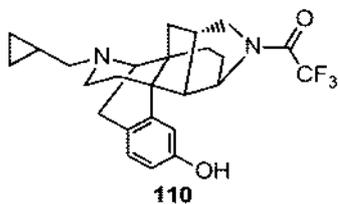
107



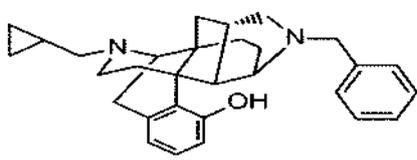
108



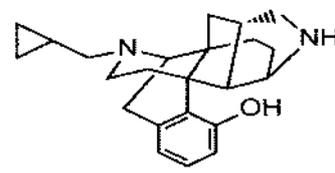
109



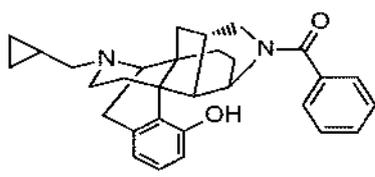
110



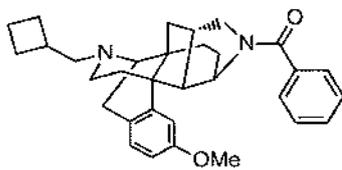
115



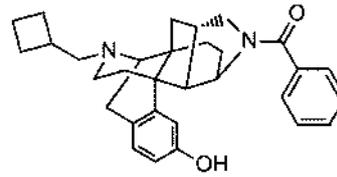
116



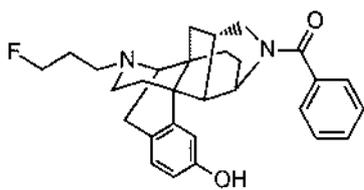
117



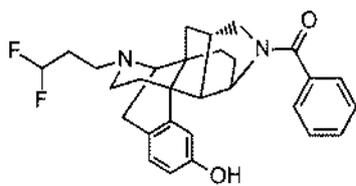
118



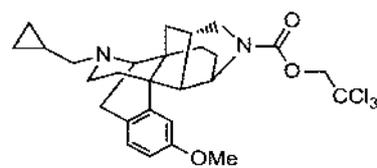
119



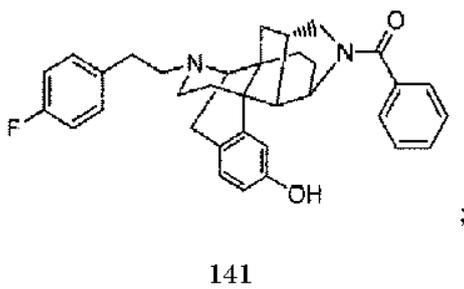
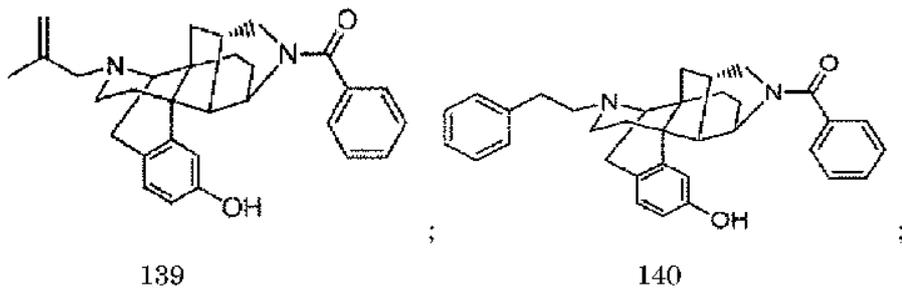
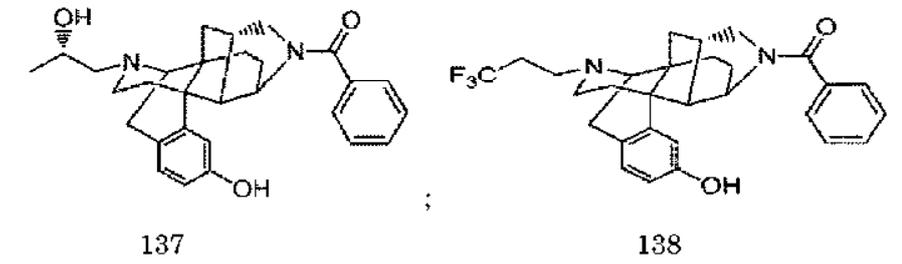
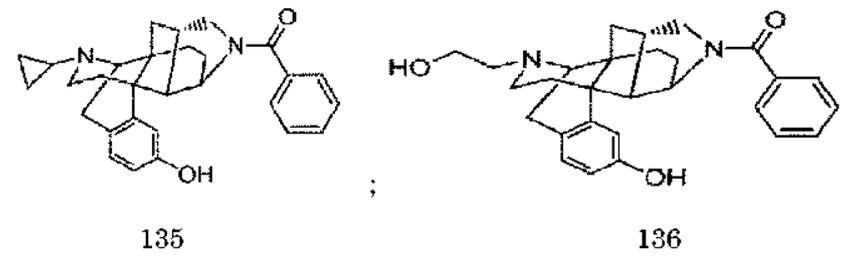
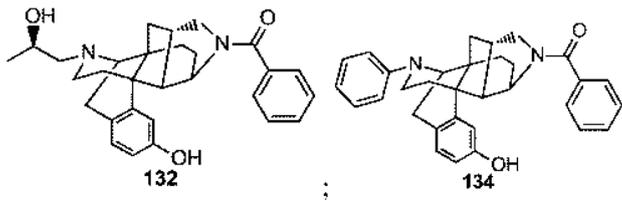
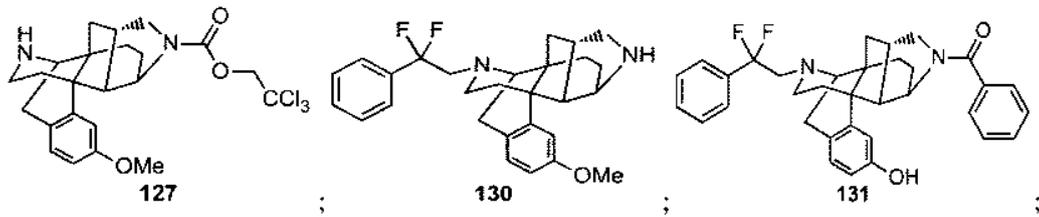
123

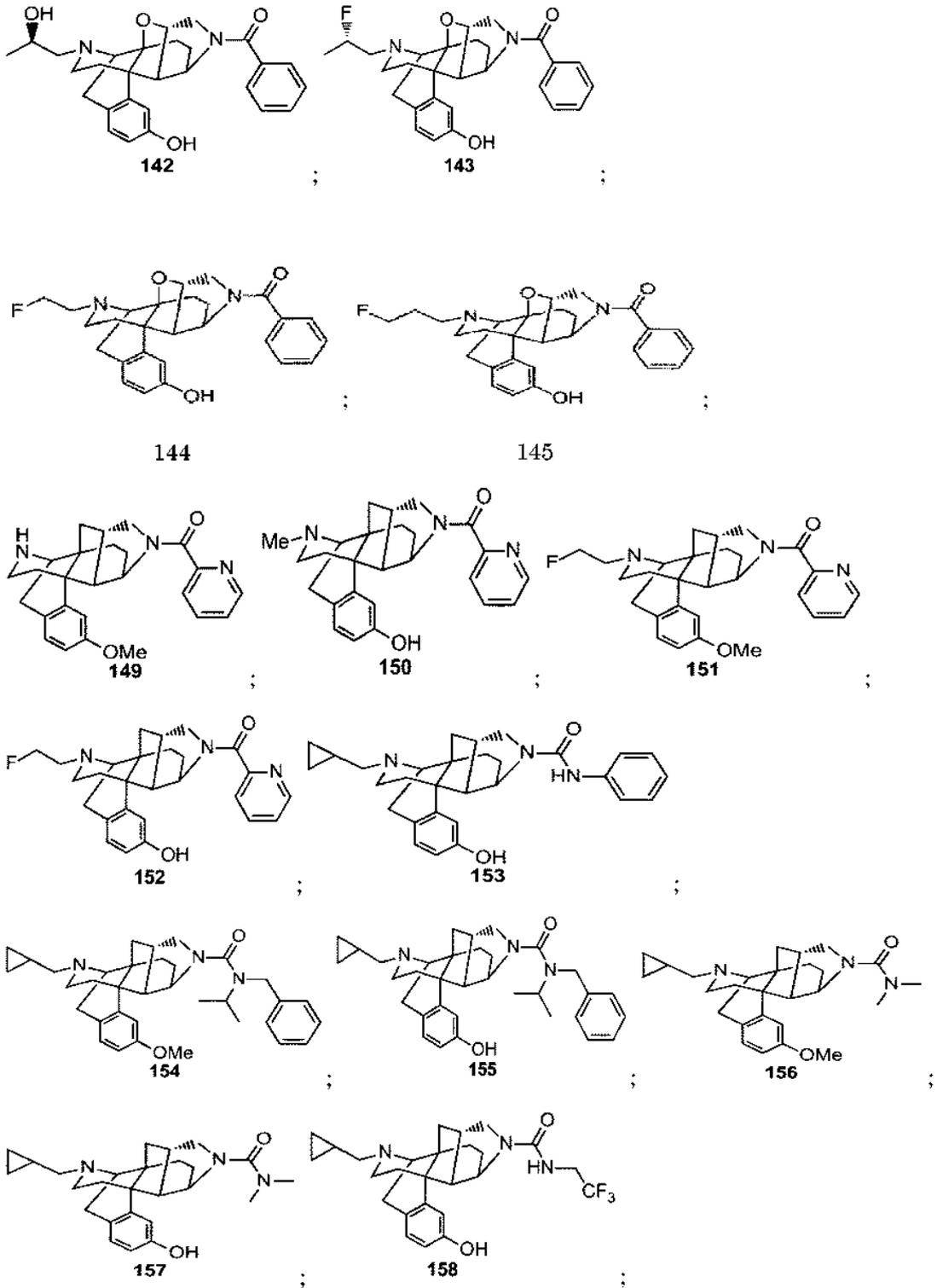


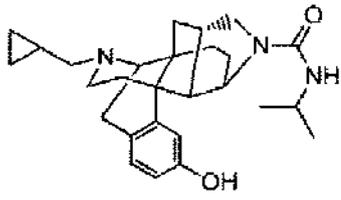
125



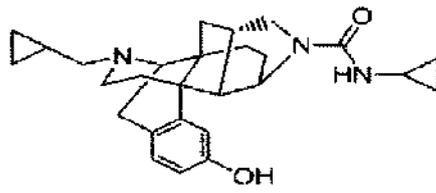
126



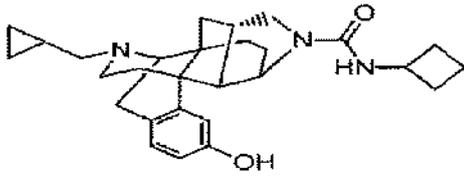




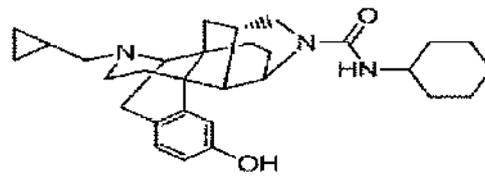
159



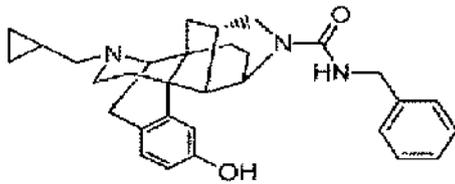
160



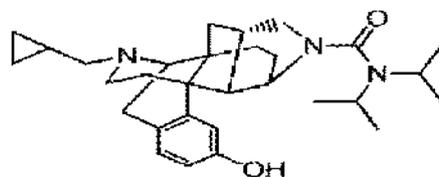
161



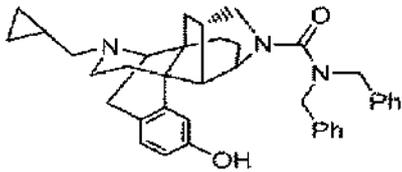
162



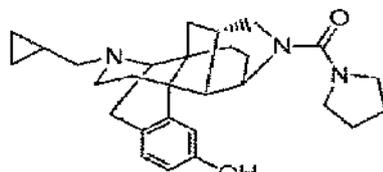
163



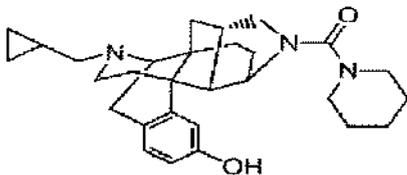
164



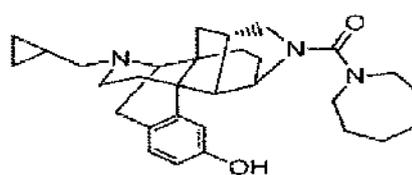
165



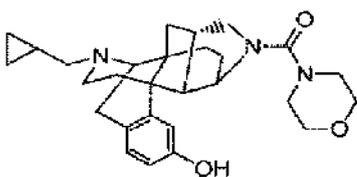
166



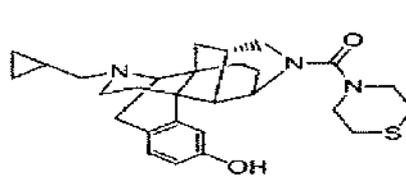
167



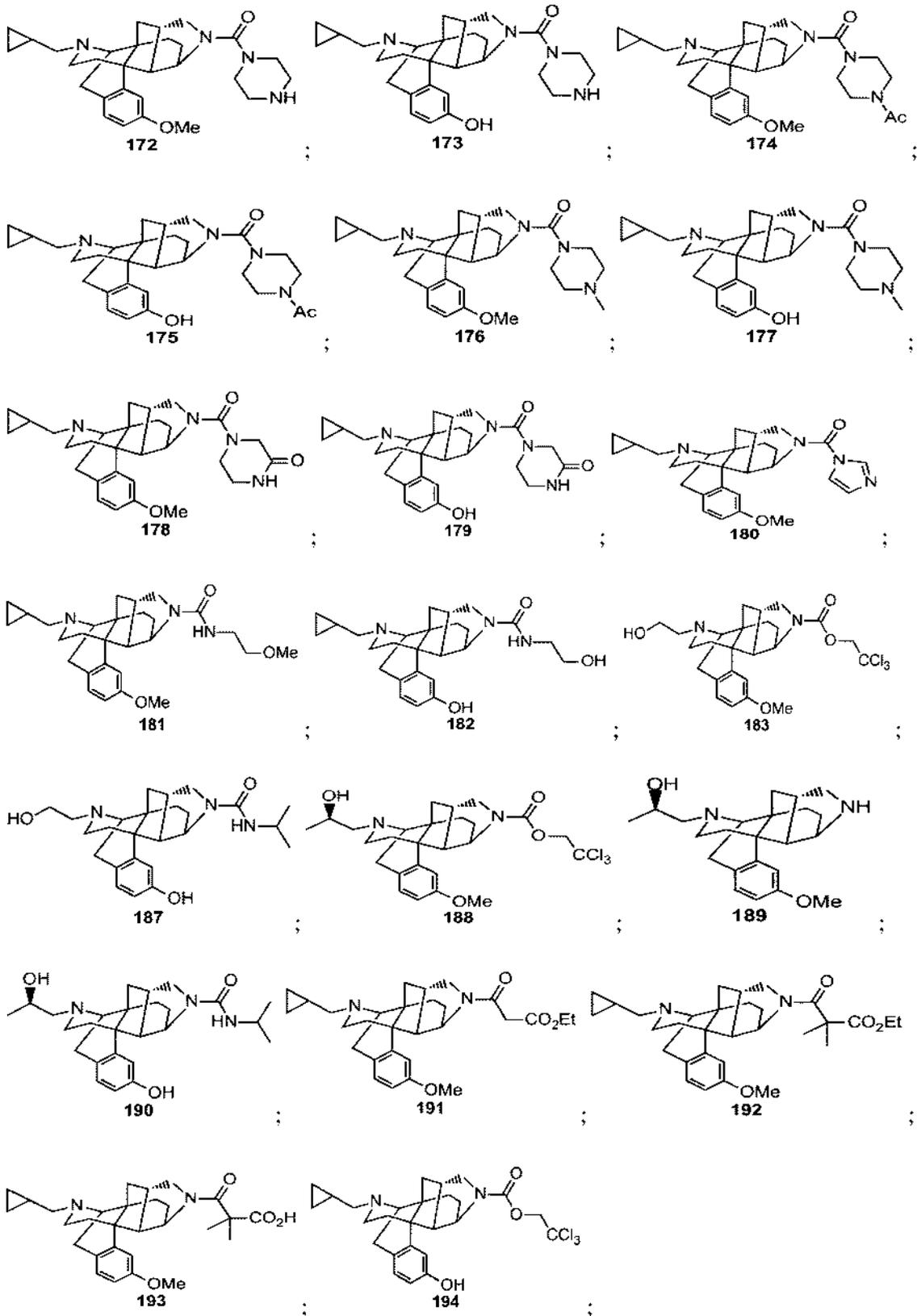
168

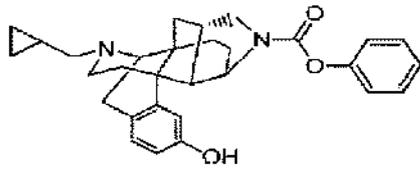


169



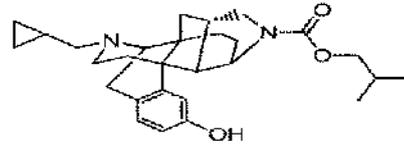
170





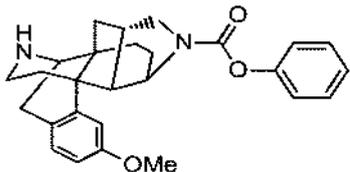
195

;



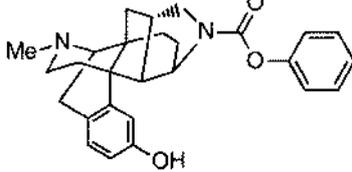
196

;



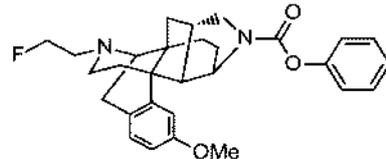
198

;



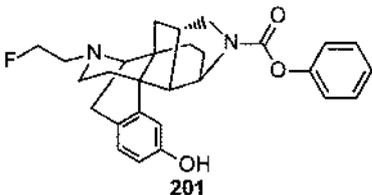
199

;



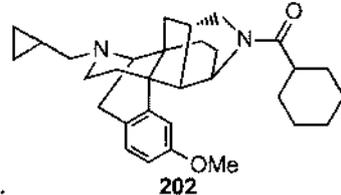
200

;



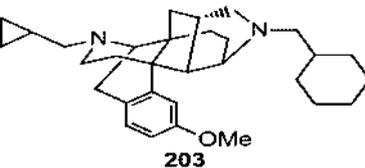
201

;



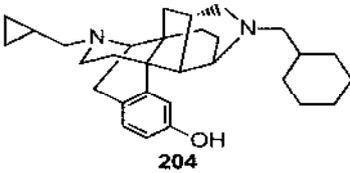
202

;



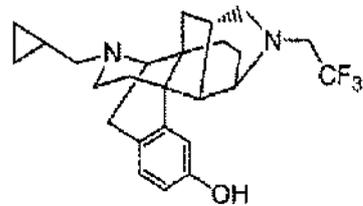
203

;



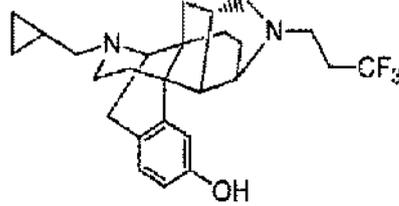
204

;



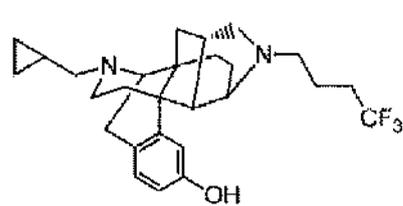
205

;



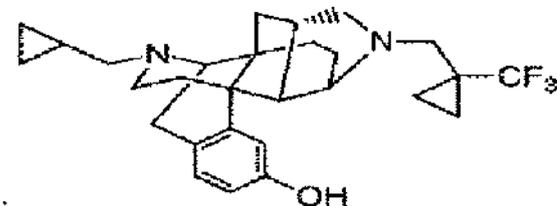
206

;



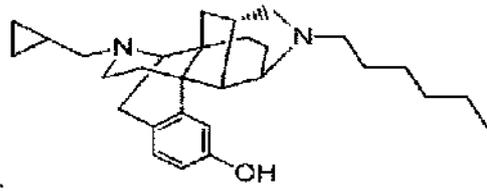
207

;



208

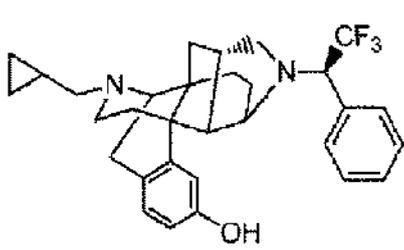
;



;

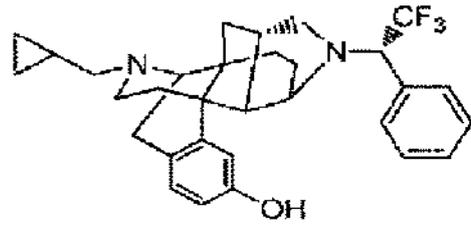
;

210



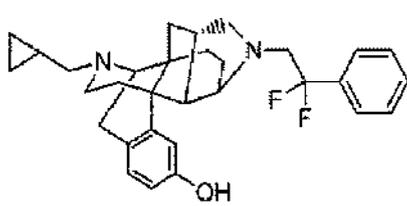
211

;



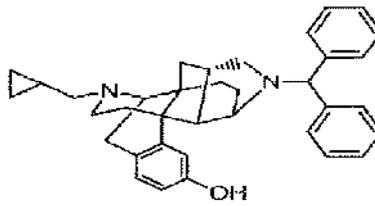
212

;



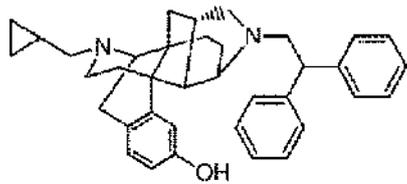
213

;



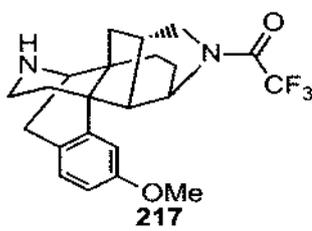
214

;



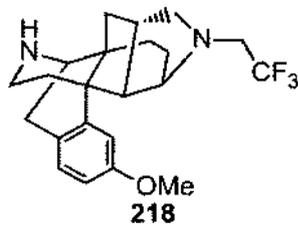
215

;



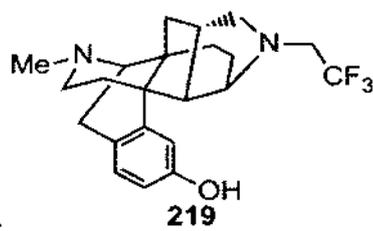
217

;



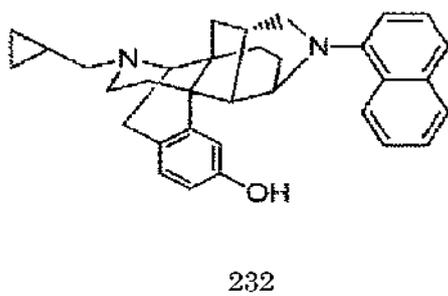
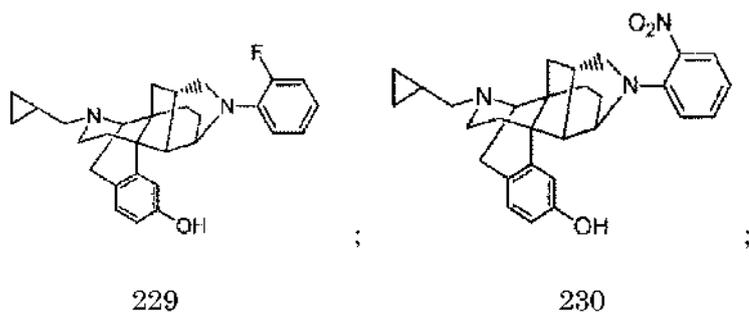
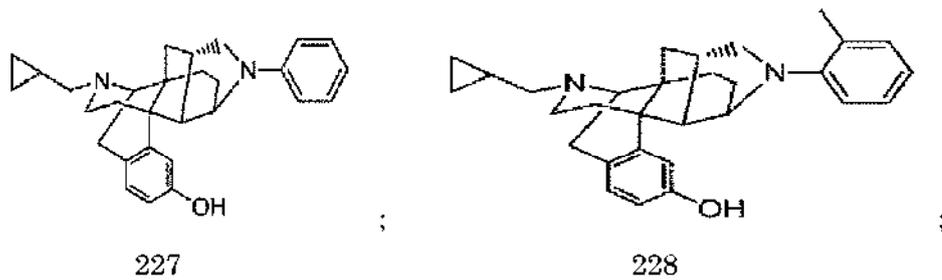
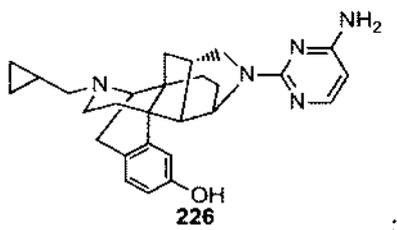
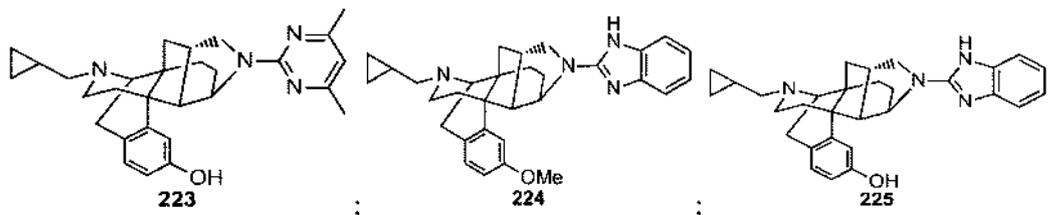
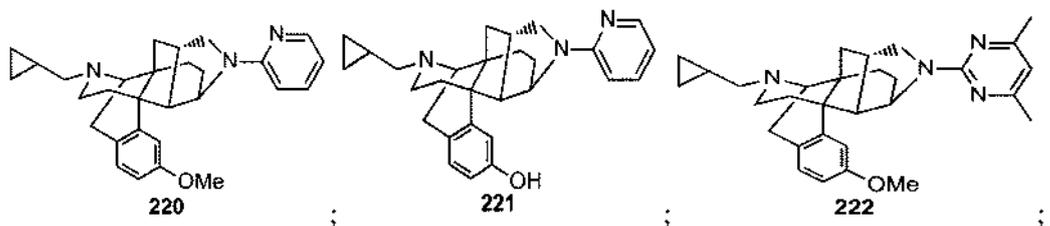
218

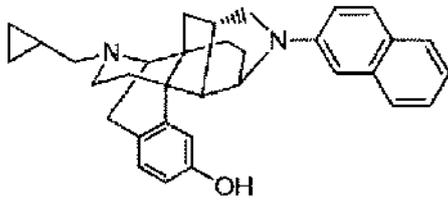
;



219

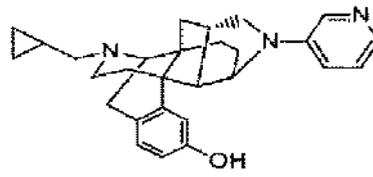
;





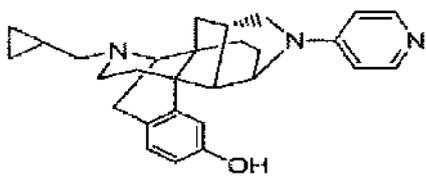
233

;



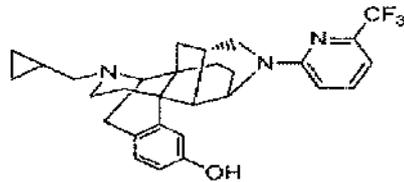
234

;



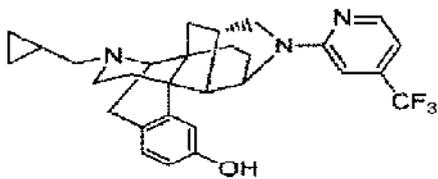
235

;



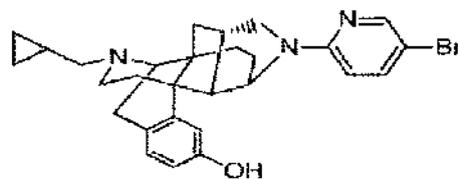
236

;



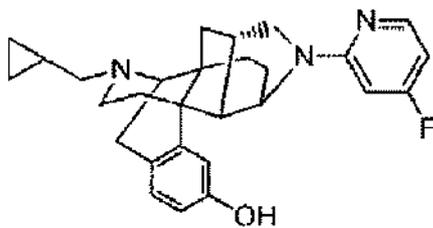
237

;



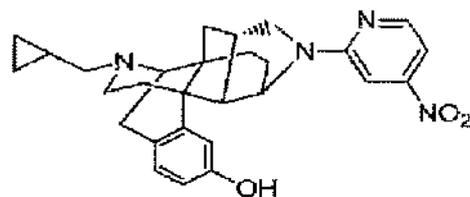
238

;



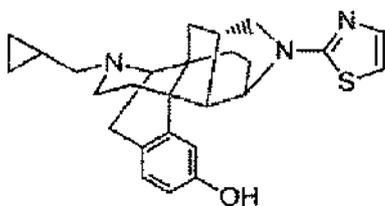
239

;



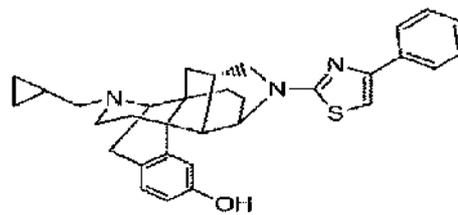
240

;



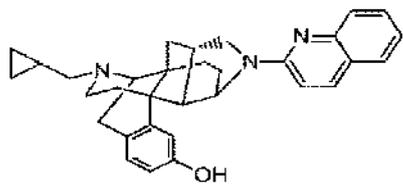
241

;

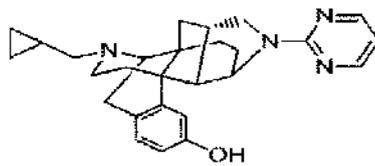


242

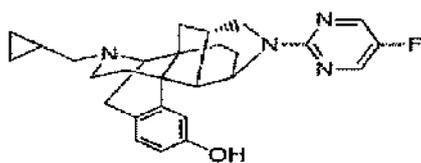
;



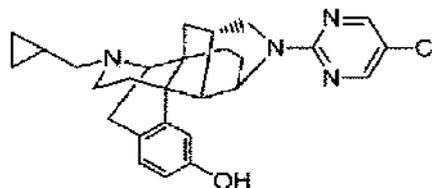
243



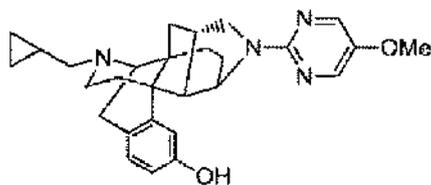
244



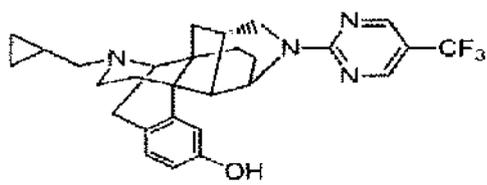
245



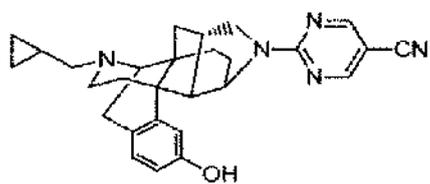
246



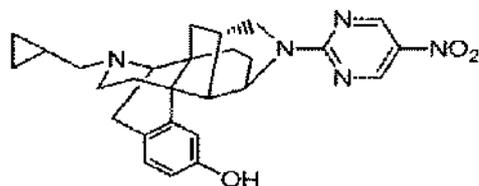
247



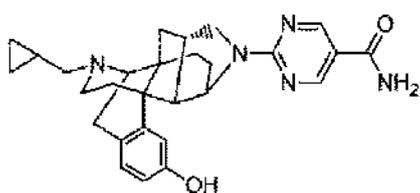
248



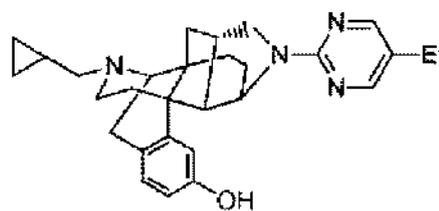
249



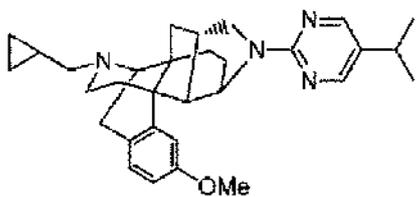
250



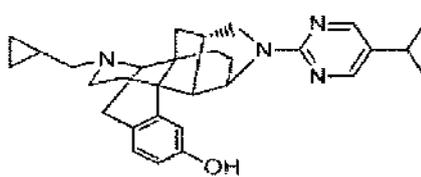
251



252

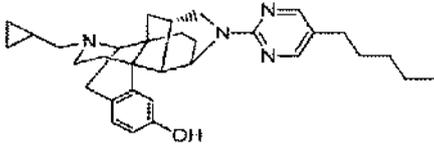


;

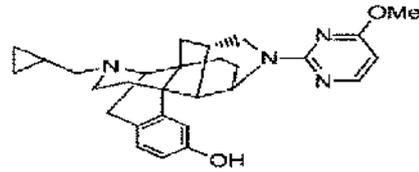


;

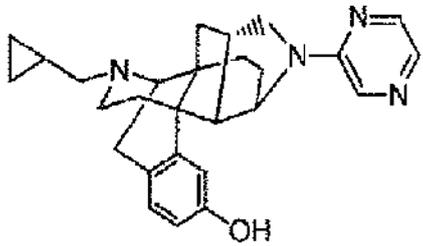
253



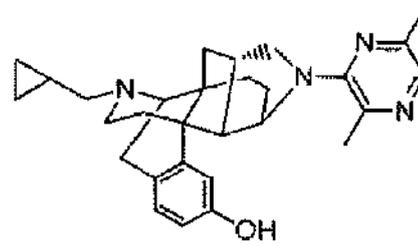
254



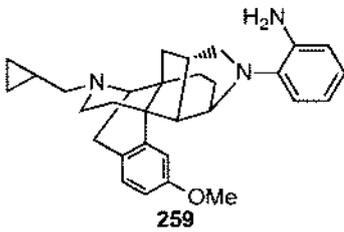
255



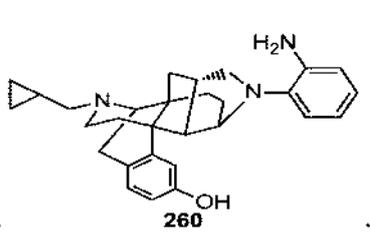
256



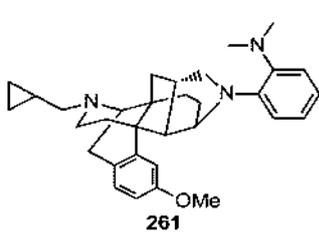
257



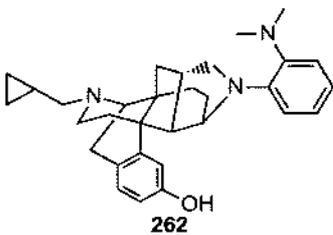
259



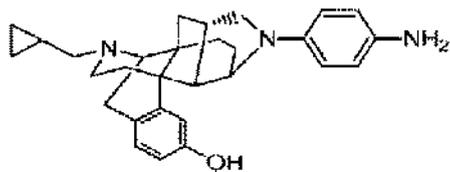
260



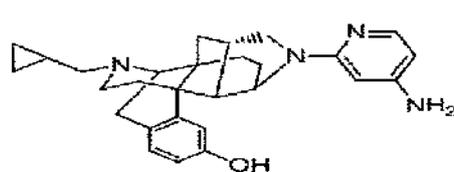
261



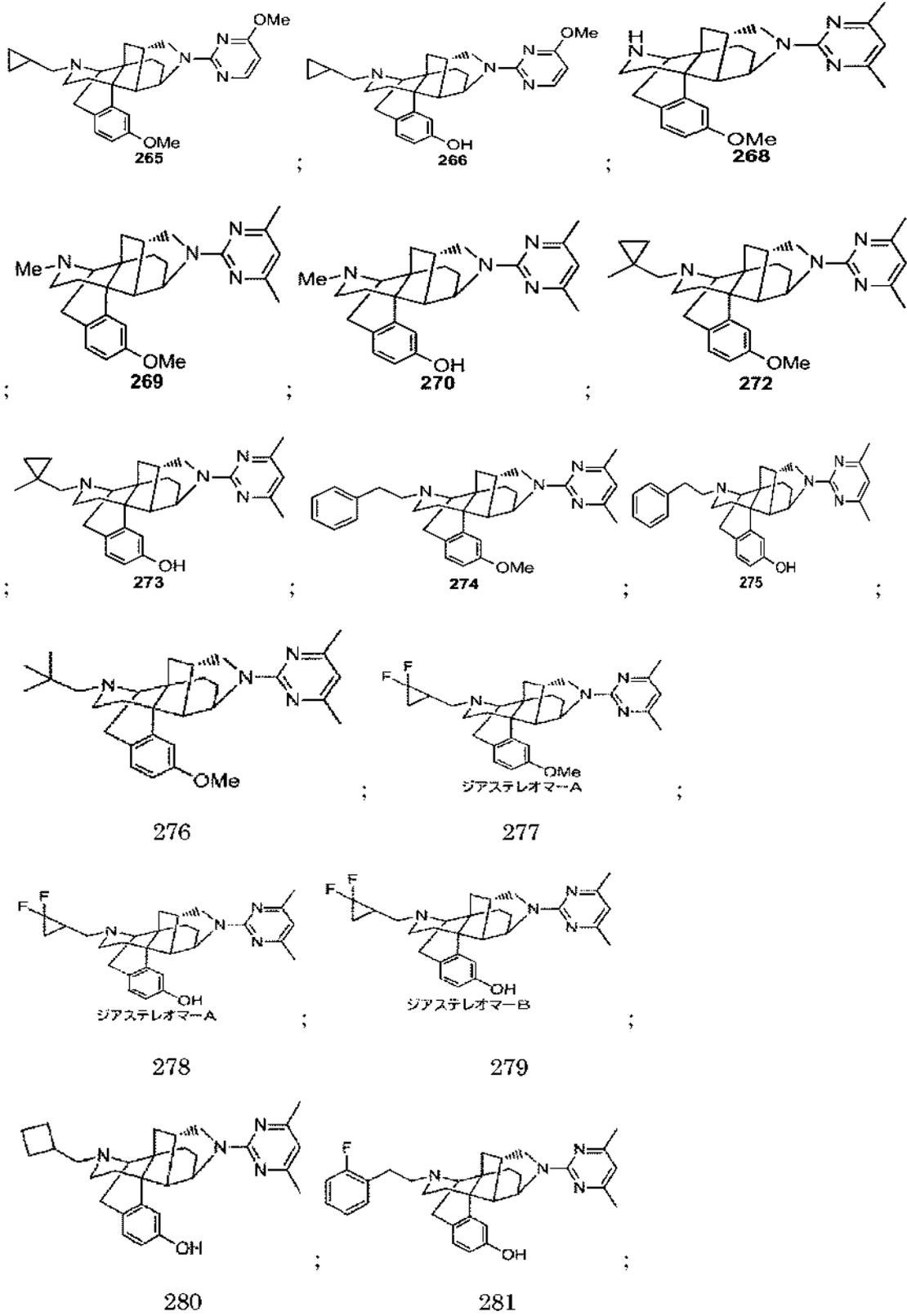
262

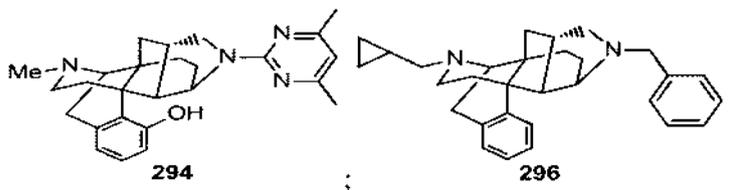
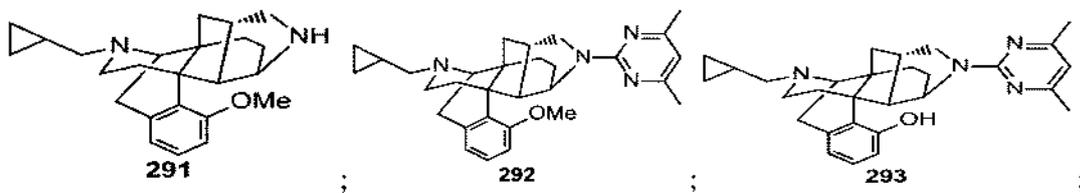
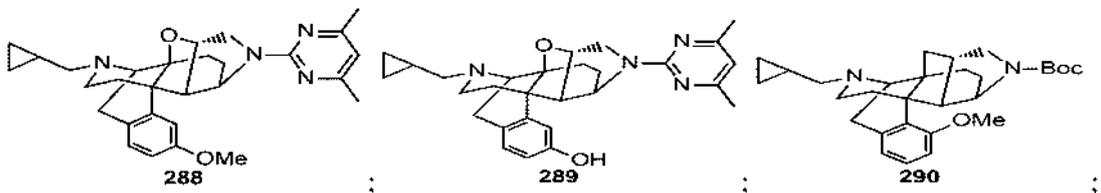
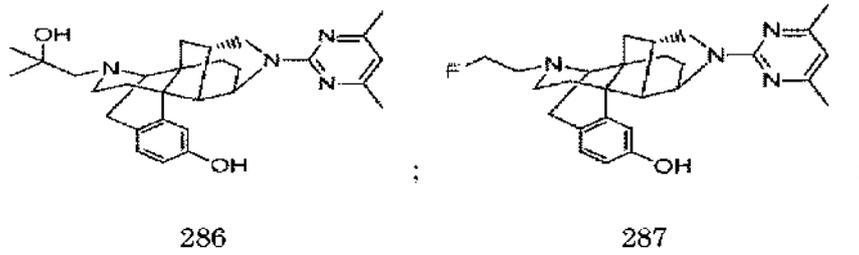
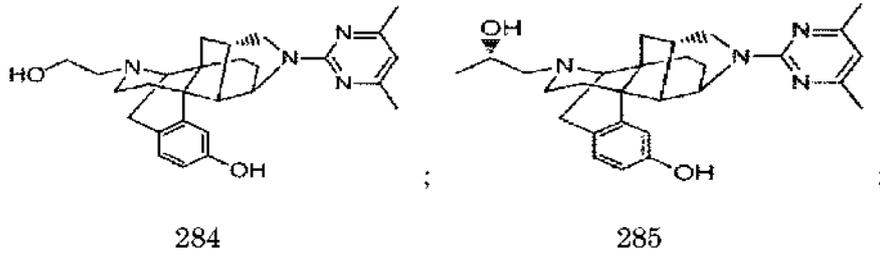
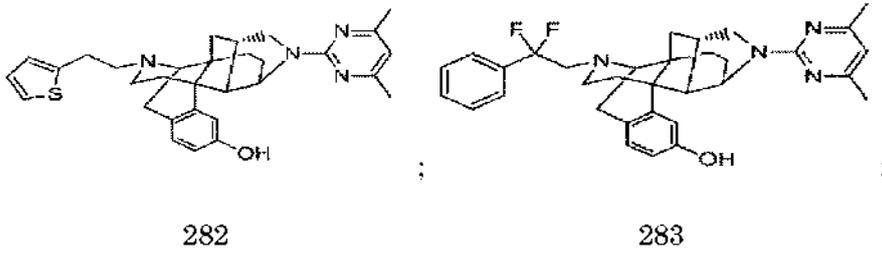


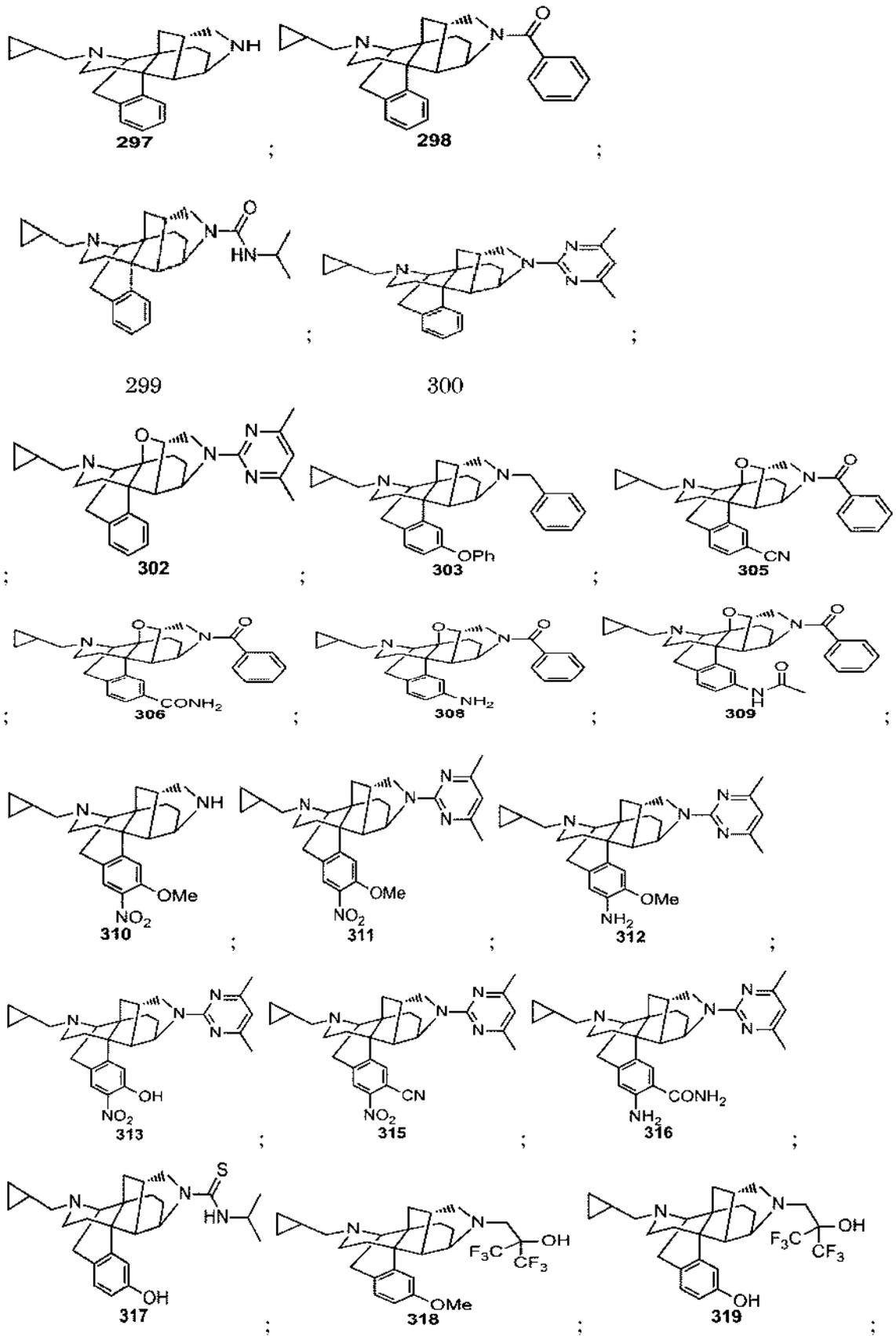
263

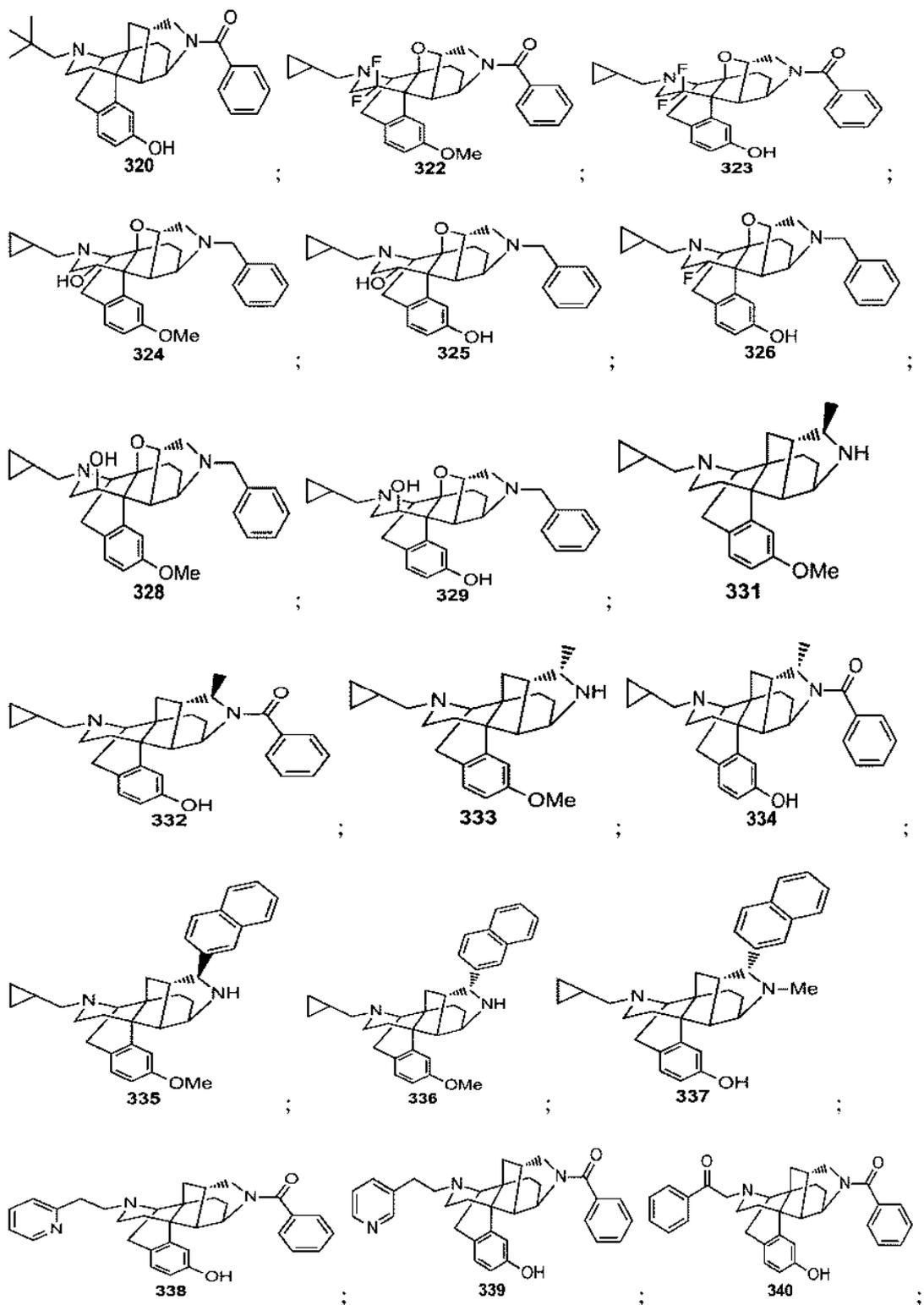


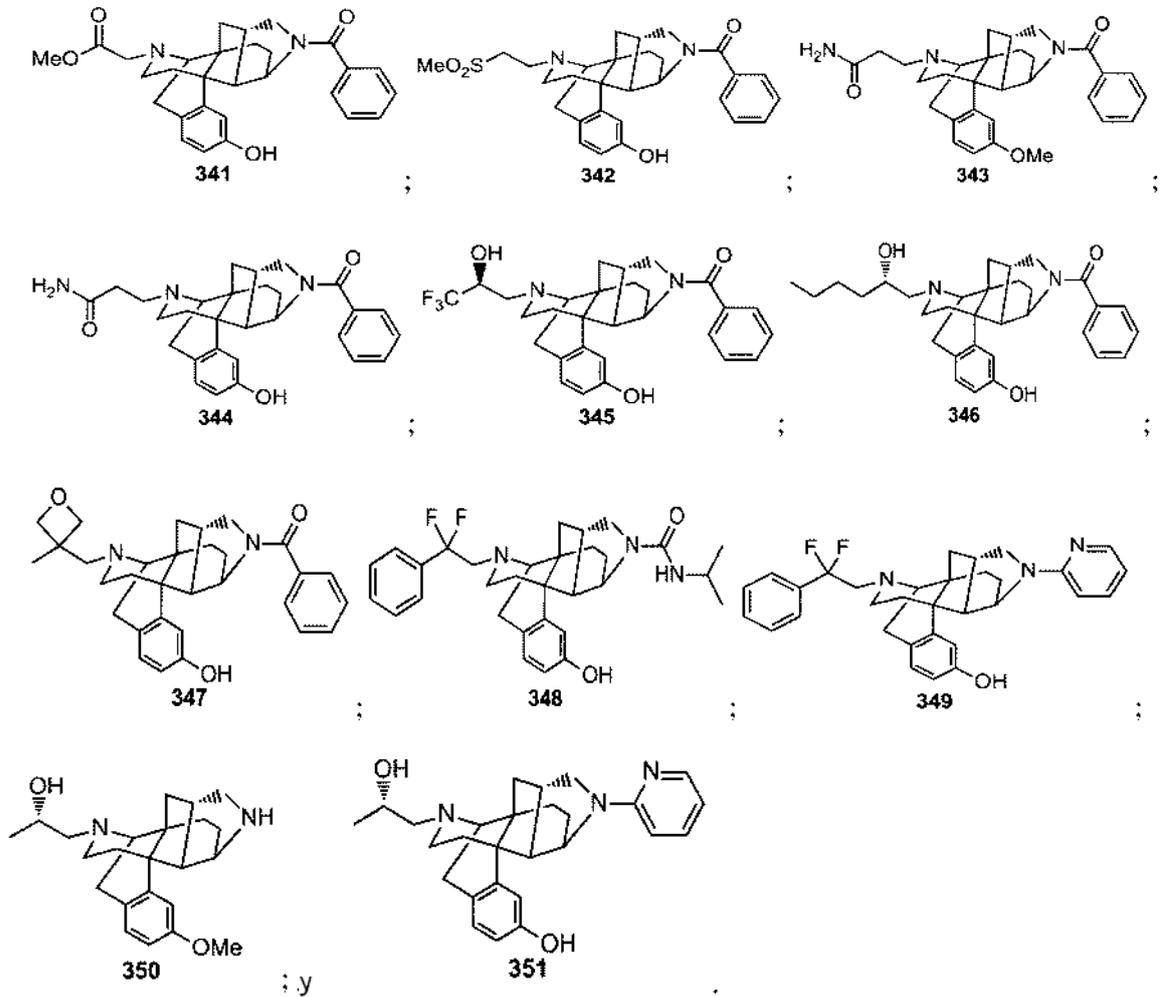
264











5 15. Una composición farmacéutica que, como principio activo, comprende el derivado de morfinao o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

10 16. El derivado de morfinao o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, como principio activo para su uso en el tratamiento de dolor como analgésico.