

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 526**

51 Int. Cl.:

**C07D 461/00** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 25/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2016 PCT/CN2016/073143**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16124129**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2016 E 16746124 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3255044**

54 Título: **Compuestos de diaza-benzofluorantreno**

30 Prioridad:

**04.02.2015 CN 201510058257**  
**26.01.2016 CN 201610052158**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.01.2021**

73 Titular/es:

**HARBIN PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.**  
**GENERAL PHARMACEUTICAL FACTORY**  
**(100.0%)**  
**No.109 Xeufu Road Nangang District**  
**Harbin, Heilongjiang 150086, CN**

72 Inventor/es:

**LUO, YUNFU;**  
**YANG, CHUNDAO;**  
**YUAN, SHUJIE;**  
**YANG, XINCHUN;**  
**ZHAO, JINLONG;**  
**ZHANG, DAOXU;**  
**SUN, MINGDA;**  
**LIU, JIAJI;**  
**WEI, TAO y**  
**ZHAO, HUANAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 802 526 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de diaza-benzofluorantreno

## 5 Campo de la invención

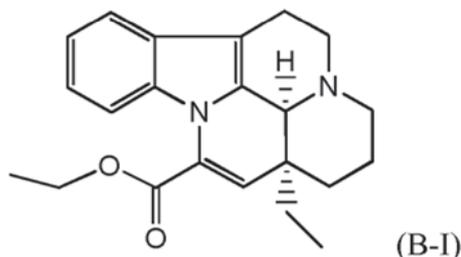
La presente invención se refiere a una serie de compuestos de diaza-benzofluorantreno, particularmente se refiere a un compuesto de fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables o tautómeros de los mismos.

## 10 Antecedentes de la invención

De acuerdo con la investigación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el accidente cerebrovascular, después de una cardiopatía isquémica, se ha convertido en la segunda causa principal de muerte. Al mismo tiempo, es muy probable que el accidente cerebrovascular provoque deformidad y discapacidad y afecta gravemente a los pacientes y la calidad de vida de sus familias. De esta manera, es necesario encontrar una manera de mejorar el estado de salud de los pacientes con accidente cerebrovascular y restaurar su función corporal y su capacidad para trabajar, para que puedan vivir una vida mejor y tener un buen pronóstico. Esto también es beneficioso para reducir la carga no solo de los individuos sino también de toda la sociedad.

La Vinpocetina, que se representa por la fórmula B-I, es un alcaloide indol extraído de la planta de bigaro menor. La vinpocetina es altamente liposoluble y puede atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica, por lo que puede ejercer efectividad con alta concentración en el tejido cerebral. La vinpocetina se desarrolló por Gedeon Richter Co., una empresa húngara, en 1978. Tiene una historia de más de 30 años en Europa. Se utiliza principalmente para mejorar los síntomas provocados por secuelas de infarto cerebral, secuelas de hemorragia cerebral, aterosclerosis cerebral, etc. Desde que la vinpocetina entró en el mercado, se ha considerado como un medicamento de rutina para tratar enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Recientemente, se ha descubierto que la vinpocetina puede mejorar el deterioro de la memoria relacionado con la edad y la actividad mental de las personas sanas. Además, se encuentra que la vinpocetina también es útil para mejorar la mente enredada, trastorno por déficit de atención, irritabilidad, trastornos visuales y auditivos, fluctuación emocional, etc.

30



La morbilidad y discapacidad del accidente cerebrovascular cerebral es muy alta en China, que se ha convertido en una pesada carga para el sistema médico chino. La vinpocetina se usa ampliamente para tratar el accidente cerebrovascular cerebral y otras enfermedades relacionadas en China, y es un medio de tratamiento principal para mejorar el pronóstico del accidente cerebrovascular. Sin embargo, el efecto terapéutico de la vinpocetina es dudoso y la biodisponibilidad es bastante baja.

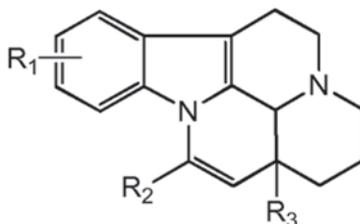
La epilepsia es un síndrome de disfunción cerebral transitoria crónica recurrente y se caracteriza por la descarga anormal de neuronas en el cerebro, lo que conduce a un riesgo de convulsiones recurrentes. La epilepsia es una enfermedad común del sistema nervioso. La morbilidad es la segunda solamente superada por accidente cerebrovascular. El documento US2007135470 está relacionado con el uso de vinpocetina y los derivados desarrollados a partir de su fórmula que mantiene los mismos efectos para el tratamiento de la epilepsia y sus complicaciones. Los presentes resultados muestran que la vinpocetina previene todas las anomalías de las ondas ABR que acompañan a la actividad cortical epiléptica observada para los períodos ictal y post-ictal en dos modelos experimentales de epilepsia *in vivo*, que la vinpocetina también inhibe la pérdida auditiva marcada y los cambios característicos del EEG inducidos por dos agentes convulsivos que difieren en sus mecanismos de acción. Estos descubrimientos también indican que la capacidad de la vinpocetina como fármaco antiepiléptico no se acompaña de efectos secundarios adversos. El documento WO2013076646 se refiere a una nueva 16-tetrazolil-eburnamenina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y/o hidratos y/o solvatos de la misma. La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula (I) o hidratos o solvatos del mismo como principio activo. La invención también se refiere a la síntesis de compuestos de fórmula (I) y la fabricación química y farmacéutica de medicamentos que contienen estos compuestos, así como los métodos de tratamiento de mamíferos, incluyendo los humanos, con estos compuestos. Todavía hay más métodos proporcionados para el tratamiento de enfermedades o afecciones neurológicas, neurodegenerativas y psiquiátricas, además de comprender la etapa de administrar a humanos, que necesitan dicho tratamiento y/o profilaxis, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o sales

55

farmacéuticamente aceptables del mismo solo o junto con al menos uno y un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

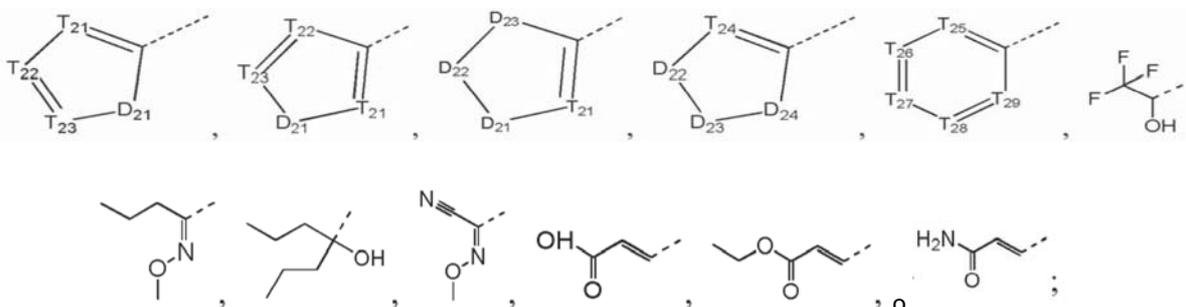
Sumario de la invención

5 El objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de fórmula (I), las sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que



(I)

10 R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, CHO o COOH; o R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre el grupo, opcionalmente sustituido con R<sub>01</sub>, que consiste en C(=O)NH<sub>2</sub>, S(=O)NH<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, hidrocarbilo cíclico C<sub>3-10</sub>, hidrocarbilo heterocíclico C<sub>3-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido con clorohidrocarbilo C<sub>3-10</sub> o heterociclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido con ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub> o heterociclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, alqueno C<sub>1-10</sub> y heteroalqueno C<sub>1-10</sub>; R<sub>2</sub> se selecciona entre



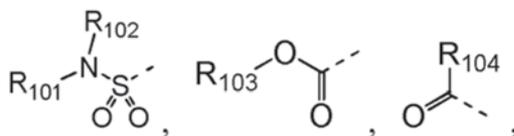
en las que:

25 de cero a dos de T<sub>21-23</sub> son N y el resto son C(R<sub>i</sub>);  
 D<sub>21</sub> se selecciona entre -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-, -C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-, -N(R<sub>d4</sub>)-, -C(=NR<sub>d5</sub>)-, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-, -S(=O)N(R<sub>d7</sub>)-, -O-, -S-, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- o -N(R<sub>d8</sub>)C(=O)N(R<sub>d9</sub>)-;  
 T<sub>24</sub> se selecciona entre N o C(R<sub>i</sub>);  
 30 D<sub>22-24</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-, -C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-, -N(R<sub>d4</sub>)-, -C(=NR<sub>d5</sub>)-, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-, -S(=O)N(R<sub>d7</sub>)-, -O-, -S-, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- o -N(R<sub>d8</sub>)C(=O)N(R<sub>d9</sub>)-; de cero a dos de T<sub>25-29</sub> son N y el resto son C(R<sub>i</sub>);  
 opcionalmente, dos cualquiera de R<sub>i</sub> y R<sub>d1-d9</sub> se enlazan juntos a un átomo o grupo común para formar uno o dos anillos de 3 a 8 miembros;  
 R<sub>i</sub>, R<sub>d1</sub> y R<sub>d2</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, CHO, COOH, C(=O)NH<sub>2</sub>, S(=O)NH<sub>2</sub> o S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; o R<sub>i</sub>, R<sub>d1</sub> y R<sub>d2</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre el grupo, opcionalmente sustituido con R<sub>01</sub>, que consiste en alquilo C<sub>1-10</sub>, heteroalquil alquilo C<sub>1-10</sub>, hidrocarbilo cíclico C<sub>3-10</sub> o hidrocarbilo heterocíclico C<sub>3-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido con clorohidrocarbilo C<sub>3-10</sub> o heterociclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido con ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub> o heterociclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, alqueno C<sub>1-10</sub> y heteroalqueno C<sub>1-10</sub>;  
 35 R<sub>01</sub> se selecciona entre F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, CHO, COOH, C(=O)NH<sub>2</sub>, S(=O)NH<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o R<sub>02</sub>;  
 R<sub>02</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alquilo heterocíclico C<sub>3-10</sub>, aminoacilo o un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 miembros;  
 "hetero-" representa un heteroátomo de un grupo que contiene un heteroátomo, que se selecciona entre el grupo que consiste en -C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-, -N(R<sub>d4</sub>)-, -C(=NR<sub>d5</sub>)-, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-, -S(=O)N(R<sub>d7</sub>)-, -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- y -N(R<sub>d8</sub>)C(=O)N(R<sub>d9</sub>)-;  
 45 R<sub>d3-d9</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre H, NH<sub>2</sub> o R<sub>02</sub>;  
 R<sub>02</sub> está opcionalmente sustituido con R<sub>001</sub>;  
 R<sub>001</sub> se selecciona entre F, Cl, Br, I, CN, OH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), NH<sub>2</sub>, CHO, COOH, C(=O)NH<sub>2</sub>, S(=O)NH<sub>2</sub>,

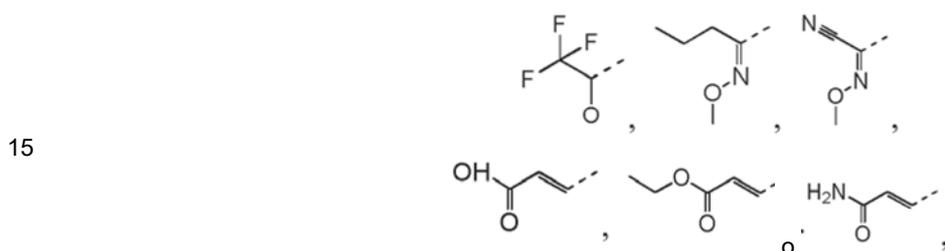
# ES 2 802 526 T3

S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, trifluorometilo, aminometilo, hidroximetilo, metilo, metoxi, formilo, metoxicarbonilo, metanosulfonilo o metilsulfonilo;  
 el número de R<sub>01</sub>, R<sub>001</sub>, el heteroátomo o el grupo que contiene heteroátomo se seleccionan por separado e independientemente entre 0, 1, 2, 3.

5 En una realización de la presente solicitud, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre H,

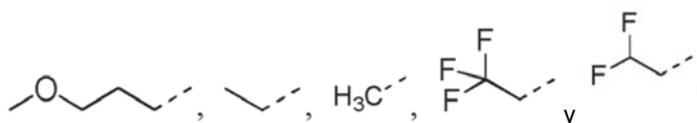


10 o R<sub>105</sub>; R<sub>101-105</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>001</sub>; o R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre hidrocarbilo cíclico insaturado de 5 o 6 miembros, hidrocarbilo heterocíclico insaturado de 5 o 6 miembros,

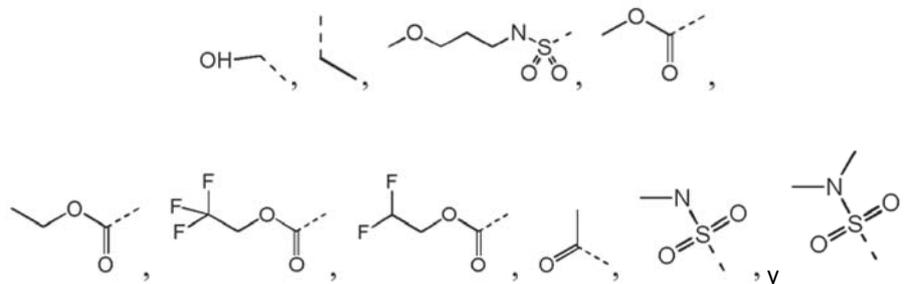


15 cada uno sustituido con 0, 1, 2 o 3 R<sub>01</sub>.

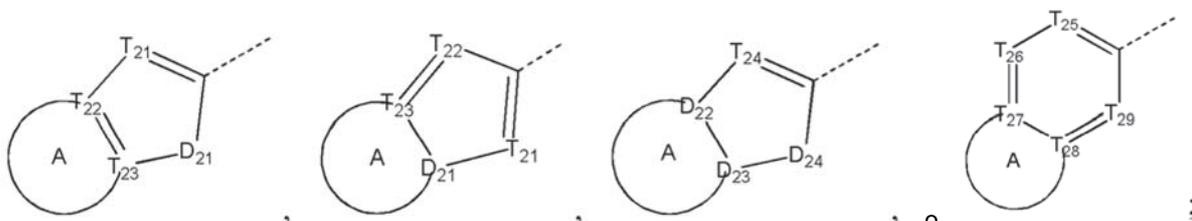
20 En una realización de la presente solicitud, R<sub>101-105</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre el grupo que consiste en H,



25 En una realización de la presente solicitud, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre el grupo que consiste en H,



30 En una realización de la presente solicitud, R<sub>2</sub> se selecciona por separado e independientemente entre

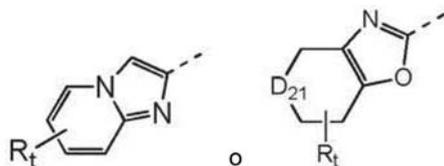


35

en el que A representa un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R<sub>t</sub>.

5

En una realización de la presente solicitud, R<sub>2</sub> se selecciona por separado e independientemente entre



10

En una realización de la presente solicitud, R<sub>t</sub> y R<sub>d1-d9</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre H, NH<sub>2</sub> o CN; o alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilo heterocíclico C<sub>3-6</sub>, un grupo heterocíclico insaturado de 5 o 6 miembros o aminoacilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>001</sub>; R<sub>t</sub> y R<sub>d1-d2</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre F, Cl, Br o I.

15

En una realización de la presente solicitud, R<sub>t</sub> y R<sub>d1-d9</sub> preferiblemente se seleccionan por separado e independientemente entre alquilamino C<sub>1-6</sub>, N,N-di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcanóilo C<sub>1-6</sub>, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>, alquilamino heterocíclico C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, cicloalquil acilo C<sub>3-6</sub>, alcocarbonilo cíclico C<sub>3-6</sub>, cicloalquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>, aminoacilo o heterociclilo insaturado de 5 a 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>001</sub>.

20

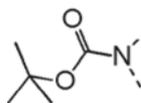
En una realización de la presente solicitud, R<sub>t</sub> y R<sub>d1-d9</sub> más preferiblemente se seleccionan por separado e independientemente entre arilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>001</sub>.

25

En una realización de la presente solicitud, R<sub>t</sub> y R<sub>d1-d9</sub> más preferiblemente se seleccionan por separado e independientemente entre fenilo, piridilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>001</sub>.

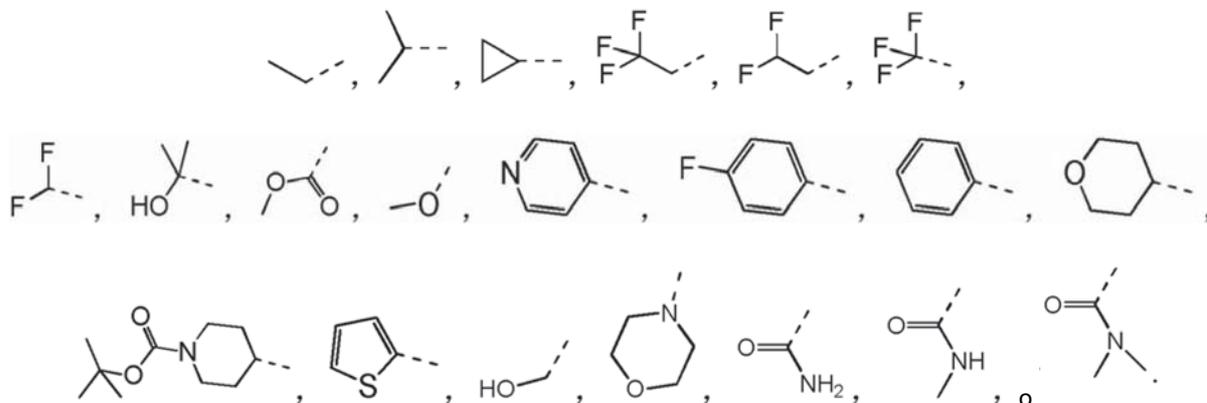
En una realización de la presente solicitud, en la que el heteroátomo o el grupo que contiene el heteroátomo se selecciona entre O, N, S, -C(=O)O- o

30



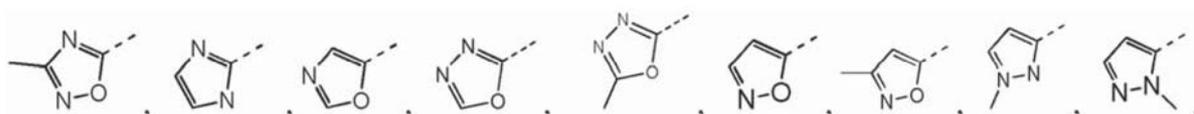
En una realización de la presente solicitud, R<sub>t</sub> y R<sub>d1-d9</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre H, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CN,

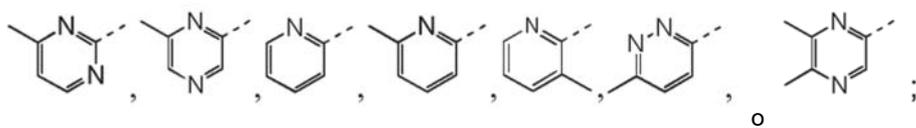
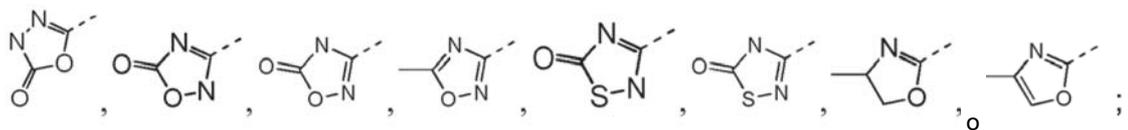
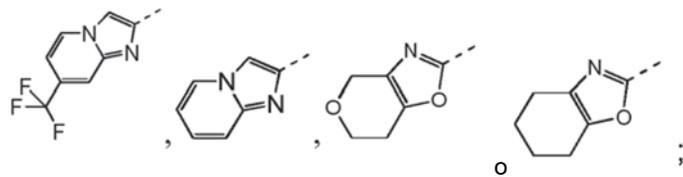
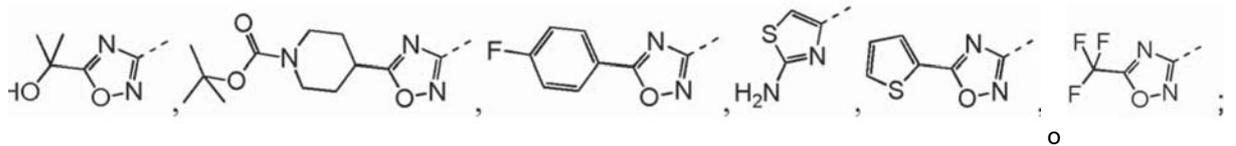
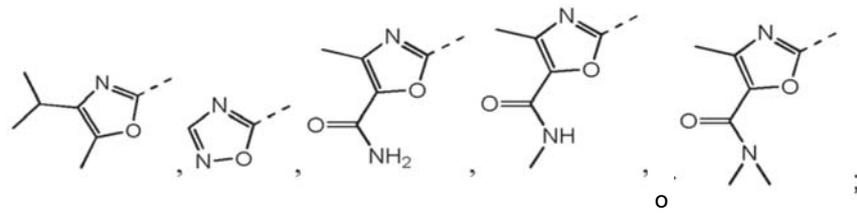
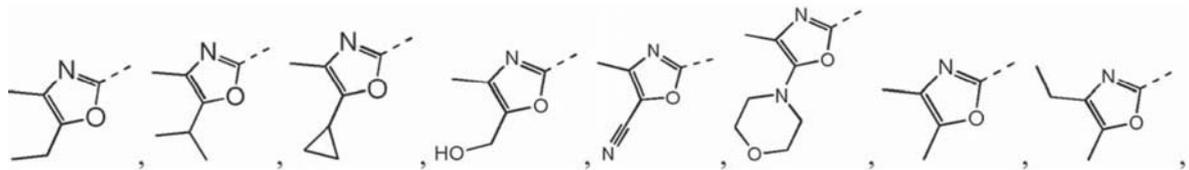
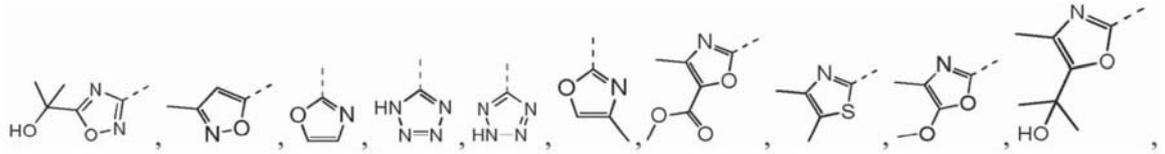
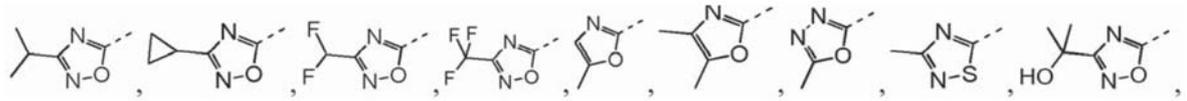
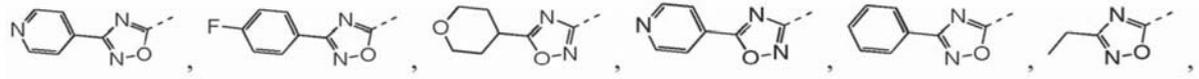
35

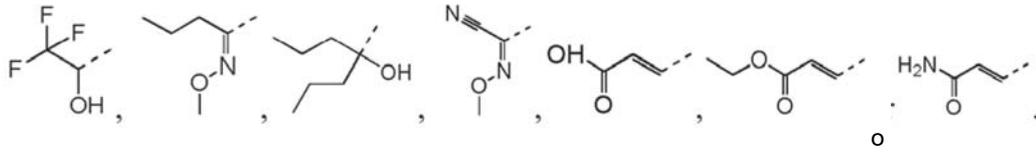


40

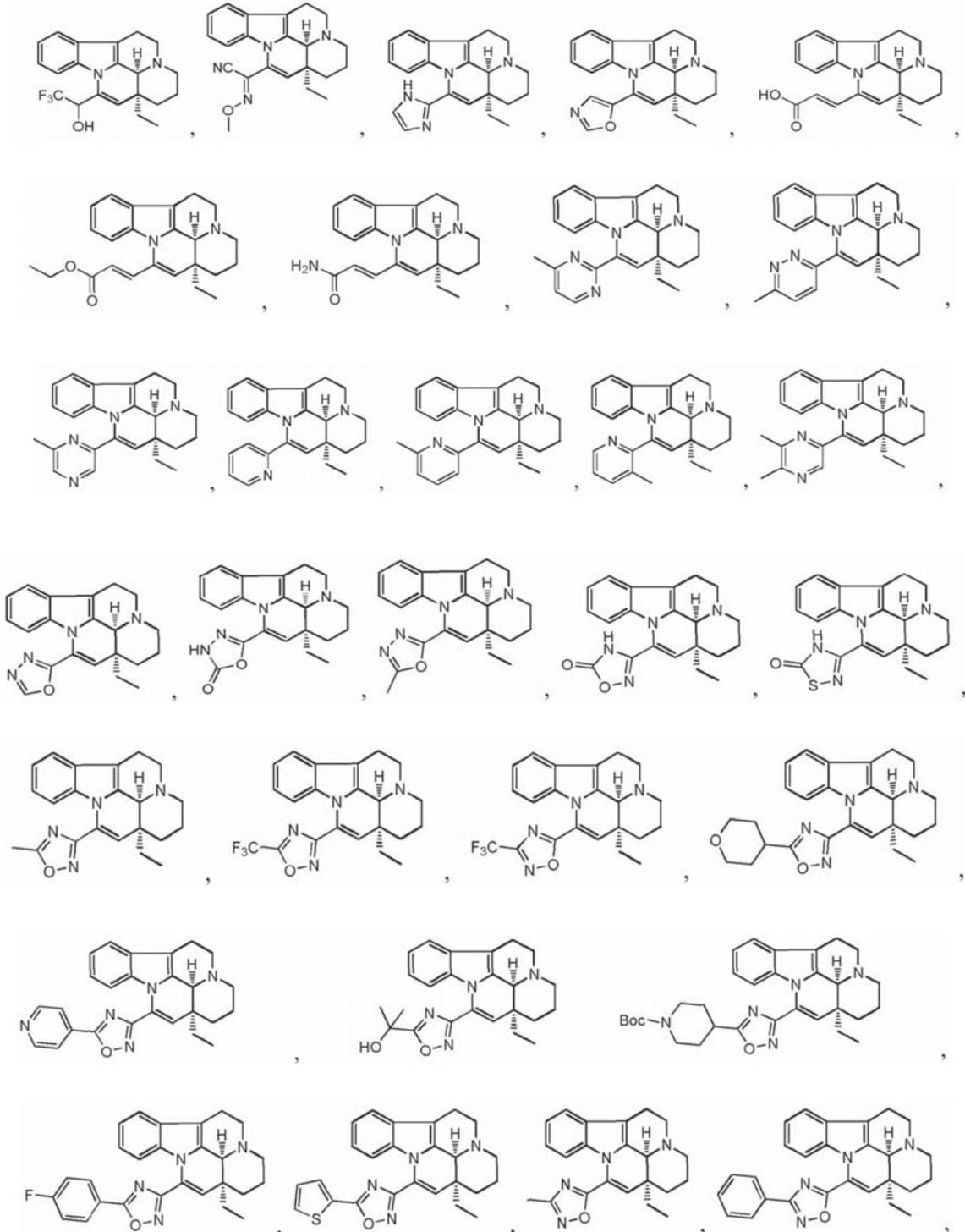
En una realización de la presente solicitud, R<sub>1-3</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre:

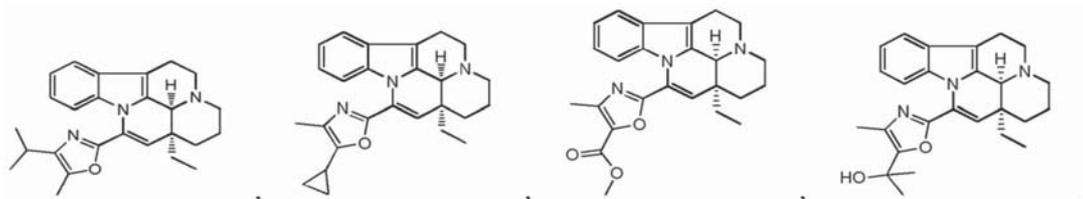
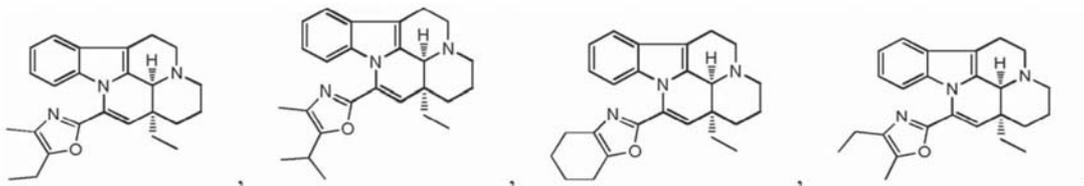
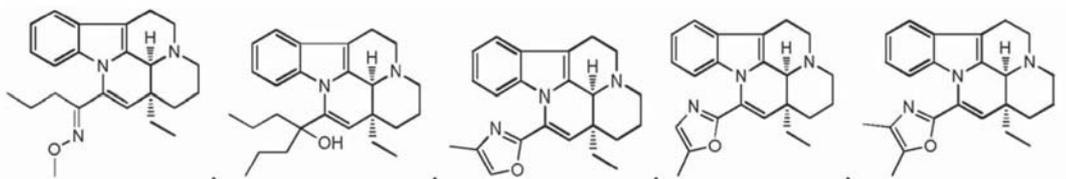
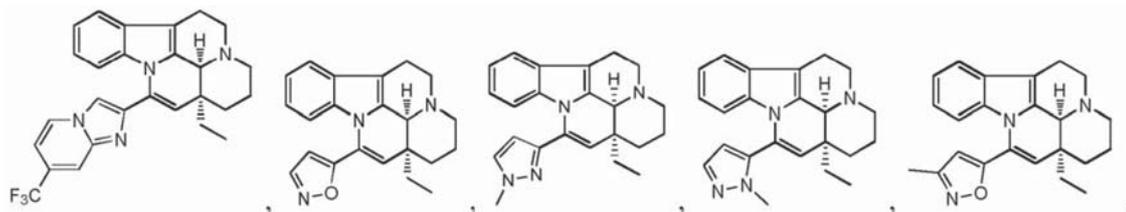
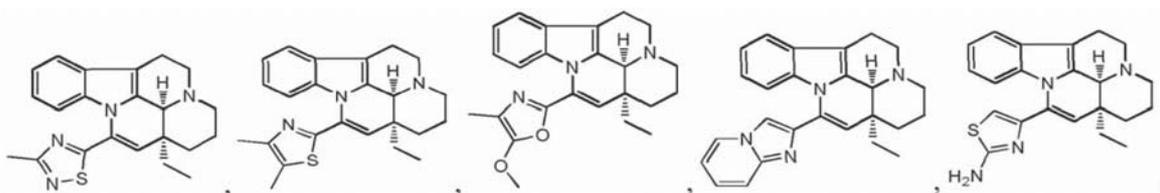
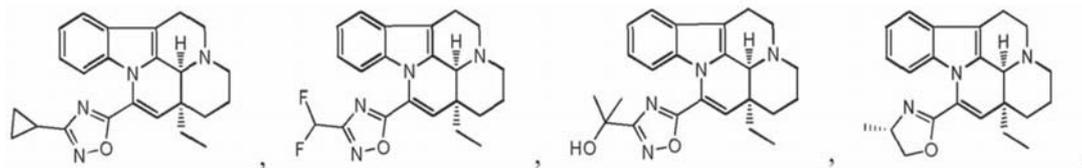
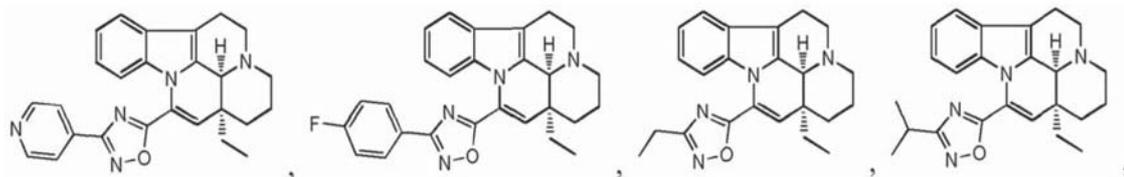


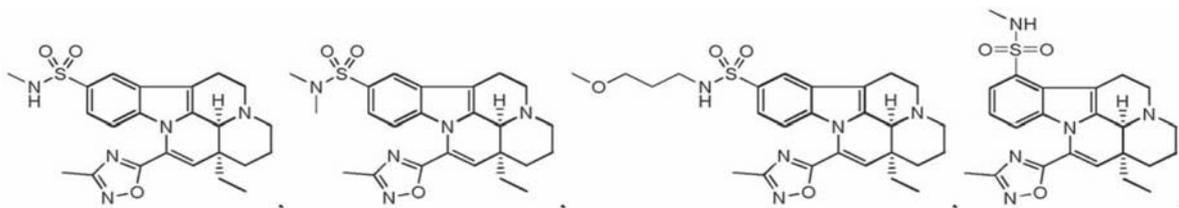
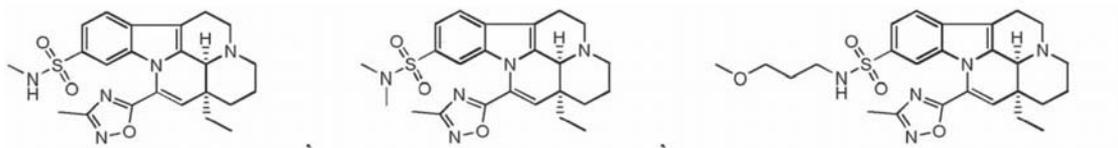
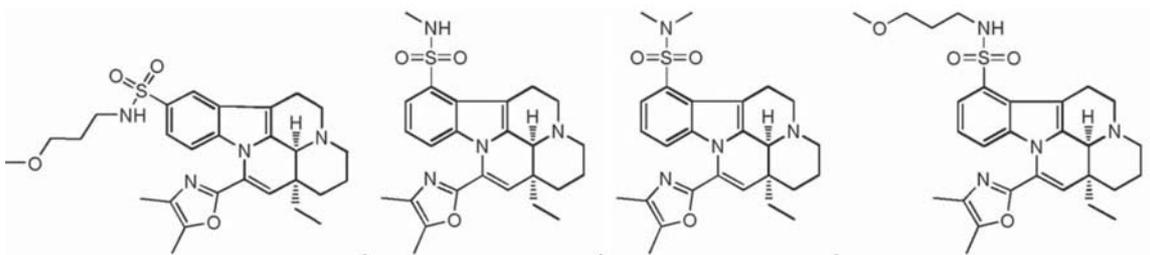
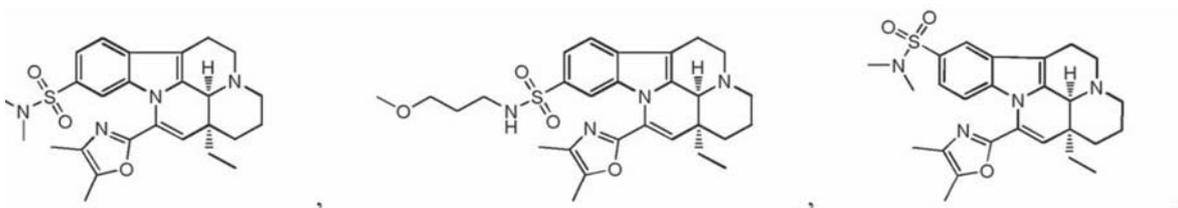
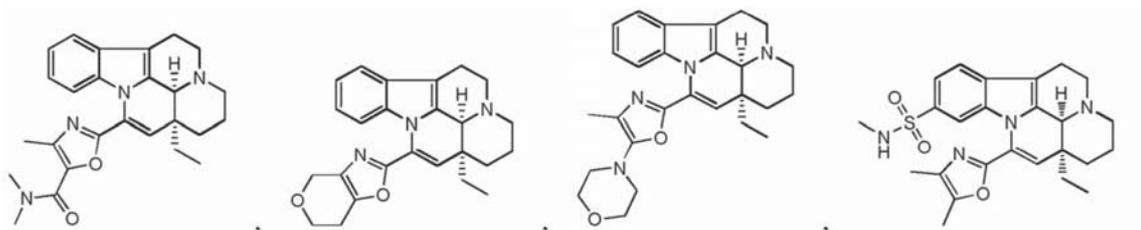
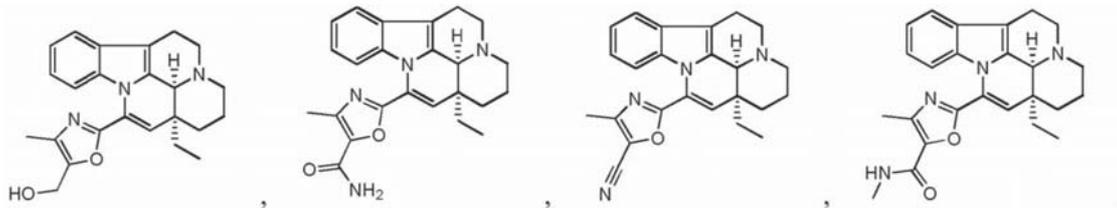


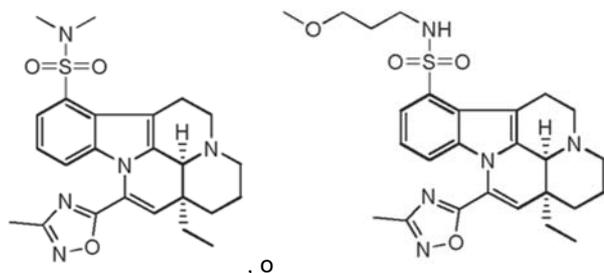


En una realización de la presente solicitud, el compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables y tautómeros del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 se seleccionan entre:









La presente solicitud también proporciona el uso del compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables y tautómeros del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar la apoplejía cerebral o la epilepsia.

5

Definición

A menos que se definan de otra manera, los términos y frases utilizados en el presente documento tienen el significado que se indica más adelante.

10

Si un término o frase particular no se define específicamente, dicho término o frase no debe considerarse indefinido. En su lugar, los términos se utilizan con sus significados aceptados. Los nombres comerciales utilizados en el presente documento pretenden referirse a los productos o principios activos correspondientes.

15

C<sub>1-10</sub> se selecciona entre C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> o C<sub>10</sub>, y C<sub>3-10</sub> se selecciona entre C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, o C<sub>10</sub>.

20

alquilo o heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, hidrocarbilo cíclico o hidrocarbilo heterocíclico C<sub>3-10</sub>, alquilo o heteroalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido con hidrocarbilo cíclico o hidrocarbilo heterocíclico C<sub>3-10</sub> incluyen, pero no se limitan a los grupos que se indican a continuación:

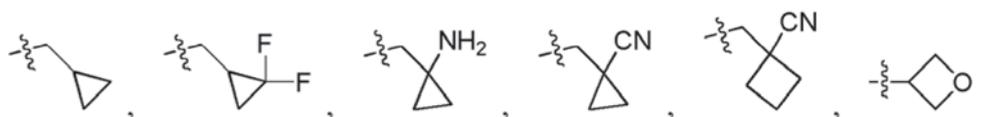
25

alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilamino C<sub>1-10</sub>, N,N-di(alquil C<sub>1-10</sub>)amino, alcoxi C<sub>1-10</sub>, alquilacilo C<sub>1-10</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-10</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-10</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-10</sub>, alquilo cíclico C<sub>3-10</sub>, alquilamino cíclico C<sub>3-10</sub>, alquilamino heterocíclico C<sub>3-10</sub>, alcoxi cíclico C<sub>3-10</sub>, alquilacilo cíclico C<sub>3-10</sub>, alcoxicarbonilo cíclico C<sub>3-10</sub>, alquilsulfonilo cíclico C<sub>3-10</sub>, alquilsulfinilo cíclico C<sub>3-10</sub>;

30

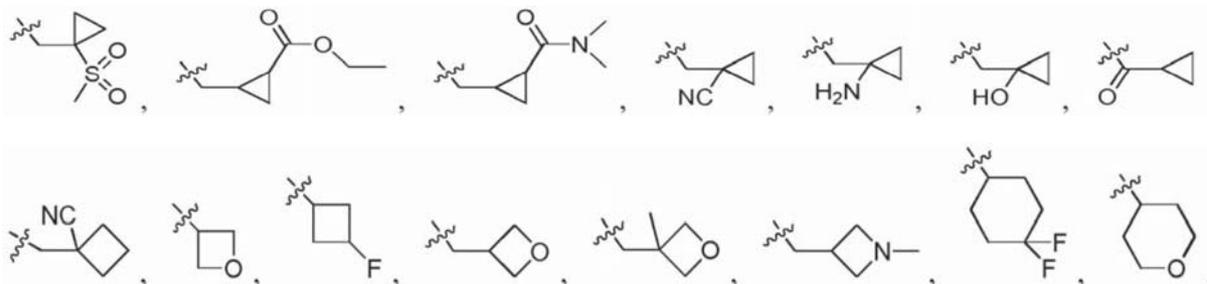
metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)(OH), ciclopropilo, ciclobutilo, propilmeteno, ciclopropionilo, benciloxi, trifluorometilo, aminometilo, hidroximetilo, metoxi, formilo, metoxil carbonilo, metil sulfonilo, metil sulfonilo, etoxi, acetilo, etil sulfonilo, etoxi carbonilo, dimetilamina, dietilamina, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo;

N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN,

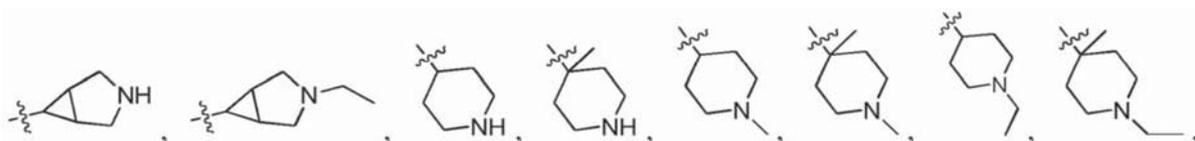
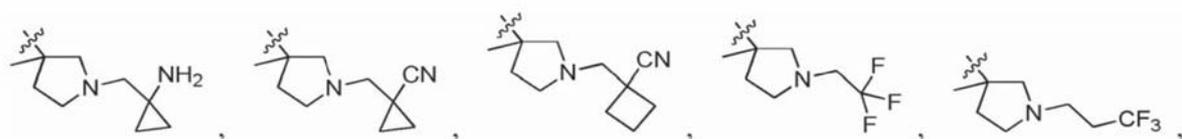
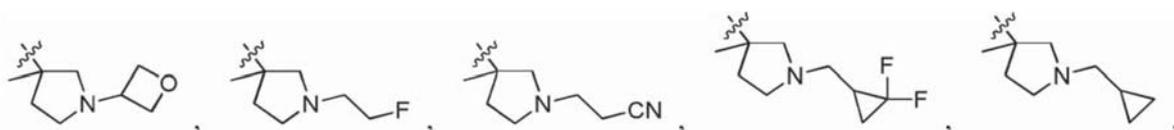
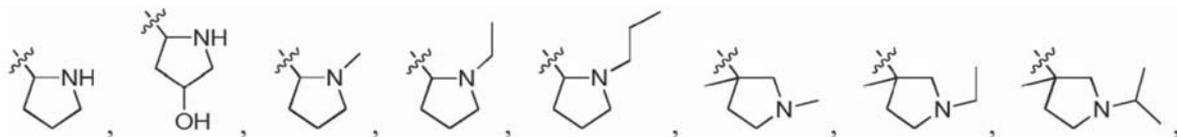
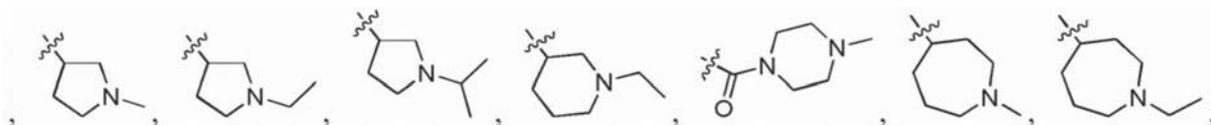
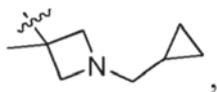
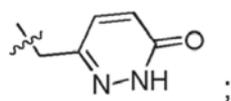
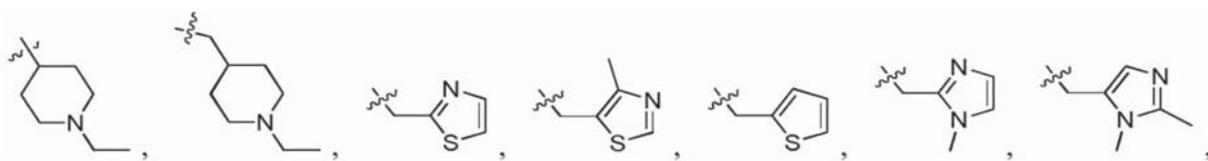


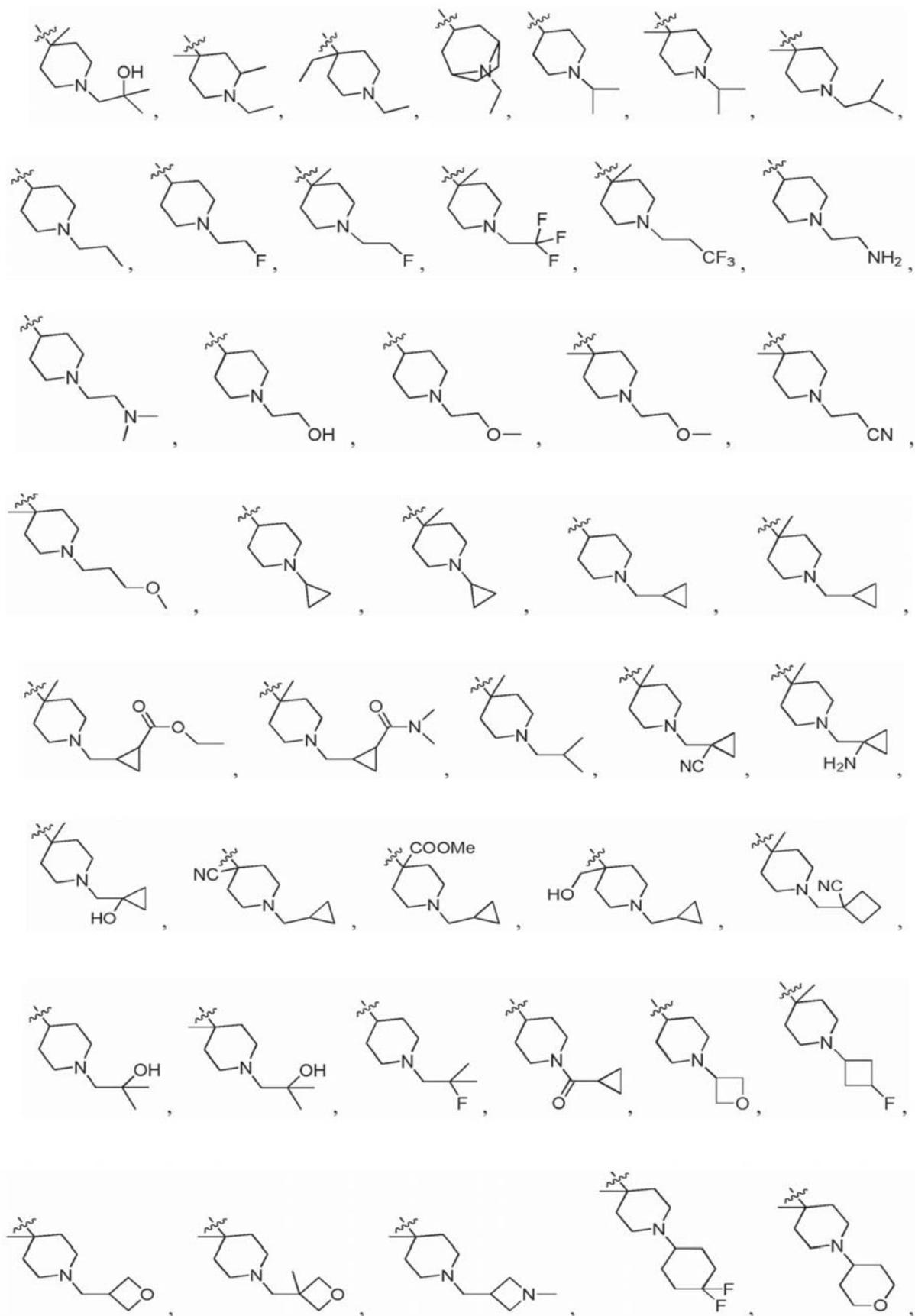
35

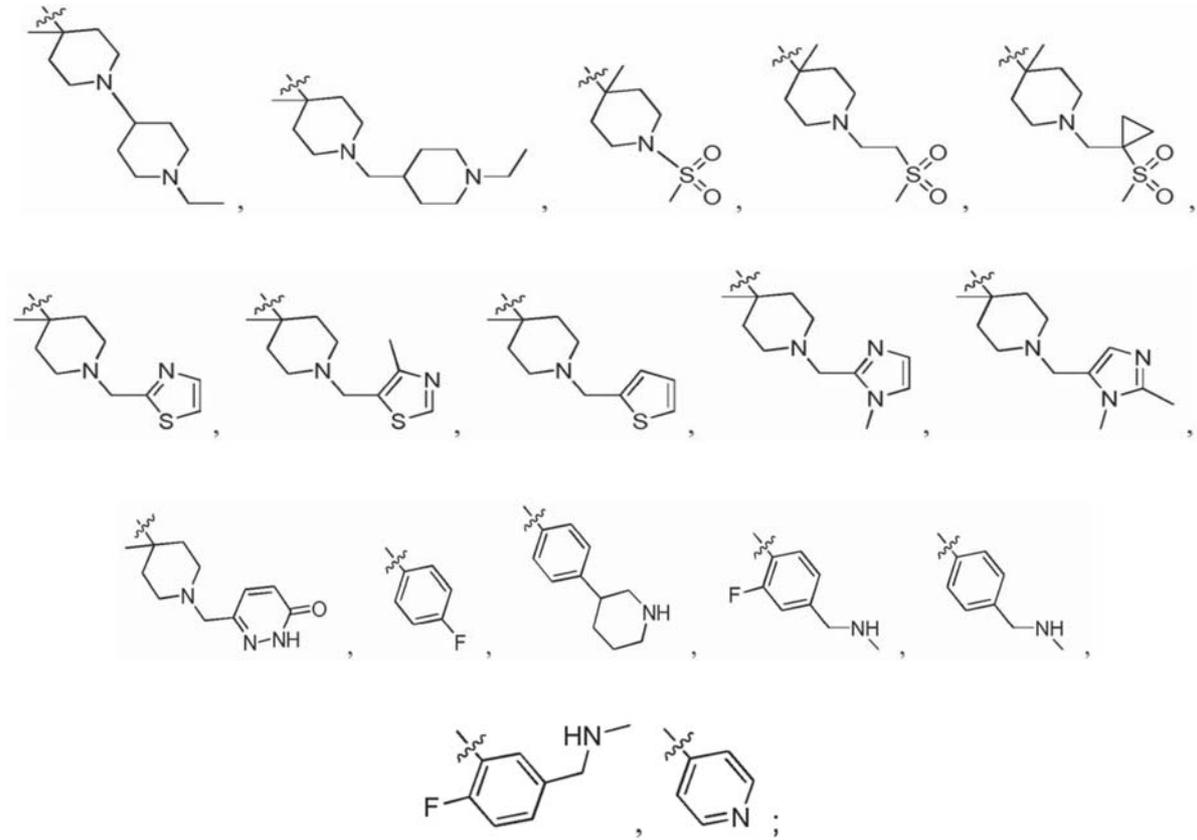
-CH<sub>2</sub>CH(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(F)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,



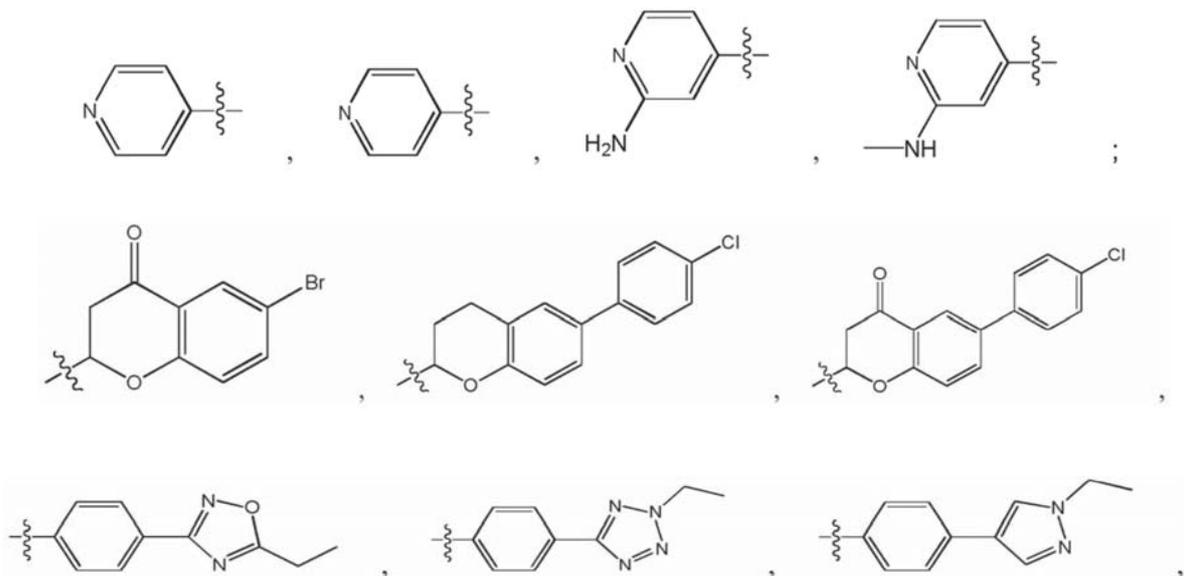
40

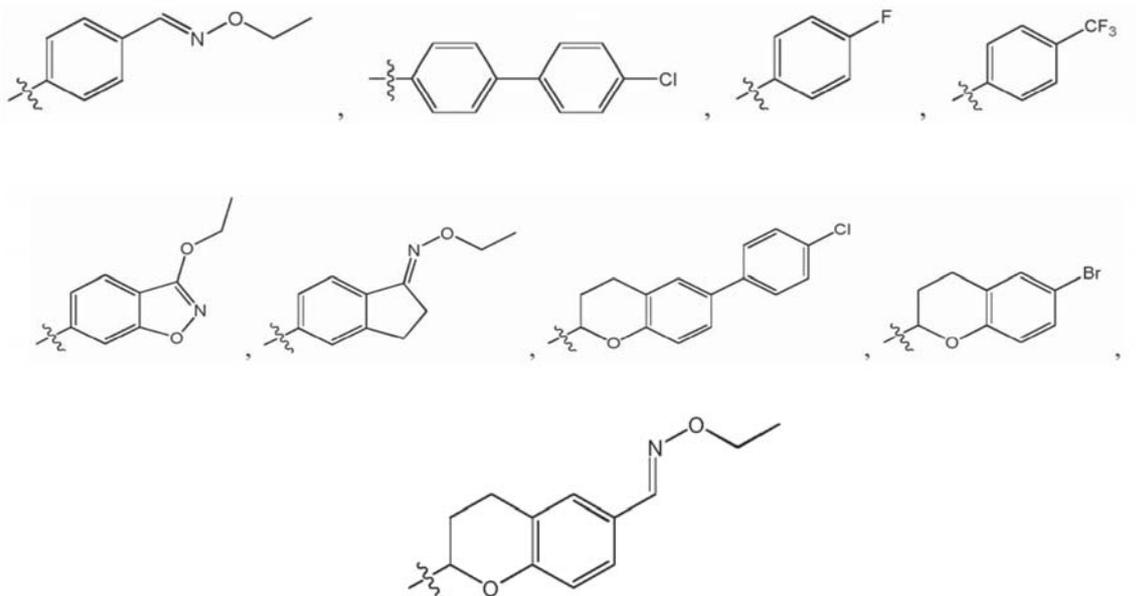






5





5

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que están dentro del alcance de un criterio médico fiable, son adecuadas para ponerlos en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

10

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de los compuestos de la presente invención, que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos y compuestos que tienen sustituyentes particulares de la presente invención. Cuando los compuestos de la presente invención contienen grupos funcionales relativamente ácidos, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base, pura o en un disolvente inerte adecuado. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen grupos funcionales relativamente básicos, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido, puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, y similares, así como las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunónico y similares (véase, por ejemplo, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Determinados compuestos específicos de la invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o de ácidos.

15

Las formas neutras de los compuestos se generan preferentemente poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando los compuestos precursores de la manera convencional. La forma precursora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares.

20

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos de la presente invención en los que el compuesto precursor se modifica preparando sales de ácidos o bases del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen, pero sin limitación, las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados entre 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, 1,2-etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, bramhídrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico,

25

30

35

40

45

sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse por métodos químicos convencionales a partir de "compuestos precursores" que contienen residuos ácidos o básicos. En general, dichas sales se preparan haciendo reaccionar las formas de ácido libre o de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de una base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

10 Además de las formas de sal, la invención proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *in vivo*.

15 Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están abarcadas dentro del alcance de la invención. Ciertos compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces. Los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están abarcados dentro del alcance de la invención.

20 Las representaciones gráficas de compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o compuestos enantioméricamente puros usados en el presente documento se toman de Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62:114-120. Se usan cuñas sólidas y discontinuas para indicar la configuración absoluta de un estereocentro a menos que se indique otra cosa. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos E y Z. De forma análoga, todas las formas tautoméricas se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

30 Los compuestos de la invención pueden existir en formas geométricas particulares o estereoisoméricas. La invención contempla todos estos compuestos, incluyendo isómeros cis y trans, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, tales como mezclas enriquecidas enantioméricamente o diastereoméricamente, que se encuentran dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como sus mezclas, pretenden estar incluidos en la presente invención.

35 Pueden prepararse isómeros (R) y (S) ópticamente activos e isómeros d y l usando sintones quirales, catalizadores quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la invención, puede prepararse por síntesis asimétrica o por derivatización con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, cuando una molécula contiene un grupo funcional básico, tal como un grupo amino o un grupo funcional ácido, tal como un grupo carboxilo, pueden formarse sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo adecuado, seguido de resolución de los diastereómeros formados de este modo por cristalización fraccionada medios cromatográficos conocidos en la técnica y posterior recuperación de los enantiómeros. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros se completa con frecuencia usando cromatografía que emplea fases estacionarias quirales, opcionalmente junto con derivatización química (por ejemplo, formación de carbamatos a partir de aminas).

50 Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o C-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, ya sean radioactivas o no, están destinadas a estar abarcadas dentro del alcance de la invención.

55 La expresión "transportador farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier formulación o medio transportador que proporciona la liberación adecuada de una cantidad eficaz de un agente activo como se define en el presente documento, no interfiere negativamente con la de la actividad biológica del agente activo y que es lo suficientemente no tóxico para el hospedador. Los transportadores representativos incluyen agua, aceites, tanto vegetales como animales, bases de crema, bases para lociones, bases para pomadas y similares. Estas bases incluyen agentes de suspensión, espesantes, potenciadores de la penetración, y similares. Su formulación es bien conocida para los expertos en la técnica de productos farmacéuticos de uso tópico. Puede encontrarse información adicional referente transportadores en Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21ª Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005) que se incorpora en el presente documento como referencia.

65 El término "excipiente" generalmente se refiere a vehículos, diluyentes y/o medios requeridos para formular una composición farmacéutica eficaz.

Para fármacos o agentes farmacológicamente activos, la expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco o formulación para proporcionar el efecto deseado. Para las formulaciones orales de la presente invención, la "cantidad eficaz" de una sustancia activa en una composición se refiere a la cantidad requerida para lograr el efecto deseado cuando se usa en combinación con otra sustancia activa en la composición. La cantidad eficaz varía de persona a persona, dependiendo de la edad y el estado general del receptor, así como de la sustancia activa particular. La cantidad eficaz apropiada en cada caso individual puede determinarse por el experto en la materia usando pruebas convencionales.

Las expresiones "principio activo", "agente terapéutico", "sustancia activa" o "agente activo", se refieren a una entidad química, que es eficaz para tratar trastorno, enfermedad o malestar de un sujeto diana.

El término "sustituido" significa que uno cualquiera o más de los átomos de hidrógeno en un átomo particular está sustituido con un sustituyente o sustituyentes, incluyendo deuterio y variantes de hidrógeno, siempre y cuando el estado de valencia del átomo particular sea normal y el compuesto sustituido sea estable. Cuando el sustituyente es un grupo cetona (es decir, =O), esto significa que dos átomos de hidrógeno están sustituidos. Las sustituciones de cetona no suceden en grupo aromáticos. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que puede estar sustituido o no. A menos que se especifique otra cosa, el tipo y número de sustituyentes puede ser arbitrario con la premisa de que sean factibles químicamente.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R) aparece más de una vez en la composición o estructura del compuesto, su definición en cada caso es independiente. Por lo tanto, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 R, el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos R y, en cada caso, el R tiene una opción independiente. Además, la combinación de sustituyentes y/o sus variantes se permite sólo si dicha combinación producirá un compuesto estable.

Cuando un enlace de un sustituyente puede estar reticulado con dos átomos en un anillo, dicho sustituyente puede estar enlazado a cualquiera de los átomos en el anillo. Cuando los sustituyentes listados no especifican a través de qué átomo está conectado a la fórmula estructural general, incluyendo el compuesto que no se menciona específicamente, el sustituyente puede estar enlazado a través de uno cualquiera de sus átomos. La combinación de sustituyentes y/o variantes de los mismos solo se permite si dicha combinación da como resultado un compuesto estable.

Los sustituyentes para grupos alquilo y heteroalquilo (incluyendo los grupos denominados comúnmente alquileo, alqueno, heteroalqueno, heteroalqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalqueno) se denominan generalmente "sustituyentes alquilo". Pueden seleccionarse entre, pero sin limitación, uno o más de los siguientes grupos: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', halógeno, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', NR'C(O)NR'R''', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', NR''C(NR'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', NR'SO<sub>2</sub>R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub> y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el número de sustituyentes es de 0 a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dichos grupos. Preferiblemente, R', R'', R''', R'''' y R''''' son cada uno independientemente hidrógeno, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, arilo sustituido con 1 a 3 halógenos), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, tioalcoxi o aralquilo. Cuando el compuesto de la presente invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada grupo R se selecciona independientemente, y también lo hace cuando los compuestos de la presente invención comprenden más de un grupo R', R'', R''', R'''' o R'''''. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse al átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir, pero sin limitación, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. De acuerdo con la discusión anterior sobre sustituyentes, los expertos en la técnica entenderán que el término "alquilo" pretende incluir grupos en los que los átomos de carbono están enlazados a grupos distintos de hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, etc.).

De un modo similar a los sustituyentes descritos para radicales alquilo, los sustituyentes para arilo y heteroarilo se denominan genéricamente "sustituyentes de grupo arilo", que se seleccionan entre, por ejemplo, -R', -OR', -NR'R'', -SR', halógeno, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', NR'C(O)NR'R''', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', NR''C(NR'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', NR'SO<sub>2</sub>R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxi y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en los que R', R'', R''', R'''' y R'''''' preferiblemente se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como lo hacen cada uno de los grupos R', R'', R''', R'''' y R'''''' cuando más de uno de estos grupos está presente.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados por un sustituyente de la fórmula -T-C(O)-(CRR')q-U-, en la que T y U son independientemente -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 3. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados por un sustituyente de la fórmula -A-(CH<sub>2</sub>)r-B-, en la que A y B son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'- o un enlace sencillo, y r

es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados por un sustituyente de la fórmula  $-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-$ , donde s y d son independientemente números enteros de 0 o 1 o 2 o 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- o -S(O)<sub>2</sub>NR'-. Los sustituyentes R, R', R'' y R''' preferiblemente se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo (C1 o C2 o C3 o C4 o C5 o C6) sustituido o sin sustituir.

A menos que se especifique otra cosa, los términos "halo" y "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, se pretende que términos tales como "haloalquilo" incluyan monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, la expresión "haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" pretende incluir, pero sin limitación, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo y 3-bromopropilo.

Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo. El término "alcoxi" se refiere al alquilo como se ha descrito anteriormente que tiene un número específico de átomos de carbono unidos mediante un puente de oxígeno. alcoxi C<sub>1-6</sub> incluye alcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de "alcoxi" incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *tert*-butoxi, n-pentiloxi y S-pentiloxi. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos cíclicos saturados, tales como grupos ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. cicloalquilo C<sub>3-7</sub> incluyen cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>. Alqueno incluye una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada en la que uno o más dobles enlaces carbono-carbono, tales como vinilo y propenilo están presentes en cualquiera de los sitios estables de la cadena.

Los términos "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

A menos que se especifique otra cosa, el término "hetero" se refiere a un heteroátomo o radical hetero (es decir, un grupo que contiene un heteroátomo), incluyendo los átomos además de carbono (C) e hidrógeno (H) y grupos que contienen estos heteroátomos, tales como oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al), boro (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)<sub>2</sub>- y -C(=O)N(H)- opcionalmente sustituido, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)- o -S(=O)N(H)-.

A menos que se especifique otra cosa, el término "anillo" se refiere un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalqueno, cicloalquino, heterocicloalquino, arilo o heteroarilo. Como se describe en el presente documento, "anillo" incluye anillos monocíclicos, bicíclicos, espiro, condensados o puenteados. El número de átomos en el anillo se define generalmente por el número de miembros en el anillo, por ejemplo, un "anillo de 5 a 7 miembros" significa que hay de 5 a 7 átomos en la disposición circundante. A menos que se especifique otra cosa, el anillo comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos. Por lo tanto, el término "anillo de 5 a 7 miembros" incluye, por ejemplo, fenilpiridina y piperidinilo; por otro lado, la expresión "anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros" incluiría piridilo y piperidinilo, pero no fenilo. El término "anillo" también incluye un sistema de anillos que comprende al menos un anillo, en el que cada anillo está independientemente dentro de las definiciones que se han descrito anteriormente.

A menos que se especifique otra cosa, el término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que contiene un heteroátomo o un grupo que contiene un heteroátomo, que puede ser saturado, parcialmente insaturado o insaturado (por ejemplo, aromático), y comprende átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S; en el que cualquiera de los heterociclos como se describen en el presente documento pueden estar condensados a un anillo de benceno para formar un anillo bicíclico. Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, NO y S(O)<sub>p</sub>). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en el que R es H u otro de los sustituyentes que ya se han definido en el presente documento). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Si el compuesto resultante es estable, los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o de nitrógeno. Un átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente cuaternizado. En una realización preferida, cuando el número total de átomos de S y O en el anillo heterocíclico excede 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En otra realización preferida, el número total de átomos de S y O en el heterociclo no es mayor de 1. Como se usa en el presente documento, las expresiones "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico estable de 5, 6 o 7 miembros o un anillo heterociclilo bicíclico aromático de 7, 8, 9 o 10 miembros, que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en el que R es H u otro sustituyente ya definido en el presente documento). Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, NO y S(O)<sub>p</sub>). Debe indicarse que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de uno. El anillo puenteado también está dentro de la definición del heterociclo. Un anillo puenteado se forma cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S, que se definen en el presente documento como "átomos de puente") se unen a dos átomos de carbono o átomos de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de átomo o átomos de puente en los anillos incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno o un grupo carbono-nitrógeno. Debe indicarse que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. En el anillo puenteado, el sustituyente en el anillo también puede estar presente en el puente.

Los ejemplos de compuestos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzoimidofuranilo, benzhidrilfenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, 5 cromanilo, cromoeno, cinnolinil decahidroquinolilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro [2,3-b]tetrahidrofuranolilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, pirano, isoindolilo, isoindolinilo, isoindolilo, indolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilenedioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, 10 fenantridilo, fenantrolilo, fenazina, fenotiazina, benzoxantinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidona, 4-piperidona, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazoles, piridimidazoles, piridiazoles, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinazolinilo, quinolilo, 4H-quinolizininilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienantrilo, tiazolilo, isotiazoliltienilo, tienilo, tienoxazolilo, tienotiazolilo, tienimidazolilo, tienilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantilo. También se incluyen compuestos condensados y espiro.

A menos que se especifique otra cosa, el término "hidrocarbilo" o sus hipónimos (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, etc.), por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico o una combinación de los mismos, que puede ser saturado, mono o poliinsaturado; puede estar mono, di o polisustituido; puede ser monovalente (por ejemplo, metilo), divalente (por ejemplo, metileno) o multivalente (por ejemplo, metenilo); y puede incluir un radical divalente o multivalente que tiene el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, C<sub>1-10</sub> significa de 1 a 10 carbonos). Los ejemplos de "hidrocarbilo" incluyen, pero sin limitación, 25 hidrocarbilo alifático y aromático. El hidrocarbilo alifático es lineal o cíclico, incluyendo, pero sin limitación, alquilo, alquenilo y alquinilo. El hidrocarbilo aromático incluye, pero sin limitación, hidrocarbilo aromático de 6 a 12 miembros, tal como benceno, naftaleno y similares. En algunas realizaciones, el término "alquilo" significa un radical lineal o ramificado o una combinación de los mismos, que puede ser saturado, mono o poliinsaturado y puede incluir un radical divalente y multivalente. Los ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, 30 n-propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, sec-butilo, isobutilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo y homólogos o isómeros de radicales n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. El alquilo insaturado tiene uno o más dobles o triples enlaces, los ejemplos de alquilo insaturado incluyen, pero sin limitación, vinilo, 2-propenilo, butenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y homólogos superiores e isómeros de los mismos.

A menos que se especifique otra cosa, el término "heterohidrocarbilo" o sus hipónimos (por ejemplo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, etc.), por sí mismo o junto con otro término, se refiere a un radical hidrocarburo estable, lineal, ramificado o cíclico o una combinación de los mismos, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el término "heteroalquilo", por sí mismo o junto con otro término, se refiere a un radical hidrocarburo estable, lineal, ramificado o una combinación de los mismos, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización típica, los heteroátomos se seleccionan entre B, O, N o S, en la que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los heteroátomos B, O, N y S pueden estar situados en cualquiera de las posiciones interiores del grupo heterohidrocarbilo, 45 incluyendo la posición en la que el hidrocarbilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, -S(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH-CH-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub> y -CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio (o tioalcoxi)" se usan con sus sentidos convencionales y se refieren aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente.

A menos que se especifique otra cosa, los términos "ciclohidrocarbilo", "heterociclohidrocarbilo" o sus hipónimos (por ejemplo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo, etc.), por sí mismos o junto con otros términos, se refieren a una versión cíclica de "hidrocarbilo", "heterohidrocarbilo", respectivamente. Además, para heterohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo (por ejemplo, heteroalquilo, heterocicloalquilo), un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de heterociclo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofuranol-3-ilo, tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-piperazinilo y 2-piperazinilo.

A menos que se especifique otra cosa, el término "arilo" significa un sustituyente hidrocarburo aromático poliinsaturado, que puede estar mono, di o polisustituido, y puede ser un solo anillo o múltiples anillos (preferiblemente, de 1 a 3 anillos) que están condensados entre sí o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo

(o anillo) que contiene de uno a cuatro heteroátomos. En una realización ejemplar, los heteroátomos se seleccionan entre B, N, O y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de arilo o heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzoimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolinilo y 6-quinolinilo. Los sustituyentes de cada uno de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo se seleccionan entre los sustituyentes aceptables que se describen a continuación.

Por simplicidad, el término "arilo", cuando se usa junto con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltio, aralquilo), incluye anillos tanto arilo como heteroarilo como se han definido anteriormente. Por lo tanto, el término "aralquilo" pretende incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo, etc.), incluyendo aquellos grupos alquilo donde un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) se ha reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno, tal como fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares.

La expresión "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o un átomo que puede sustituirse por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución (por ejemplo, sustitución nucleófila). Los grupos salientes representativos incluyen, por ejemplo, triflato; cloro, bromo, yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato; aciloxi, tal como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

La expresión "grupo protector" incluye, pero sin limitación, un grupo protector amino, un grupo protector hidroxilo o un grupo protector tiol. La expresión "grupo protector amino" se refiere a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones secundarias en un sitio nitrógeno de amino. Los grupos protectores de alquilo representativos incluyen, pero sin limitación, formilo; acilo, tal como alcanoil (por ejemplo, acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo); alcóxicarbonilo, tal como t-butoxicarbonilo (Boc); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr), 1,1-bis (met), y similares; arilmtoxycarbonilo, tal como benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr), 1,1-bis- (4'-metoxifenil)metilo; sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y t-butildimetilsililo (TBS) y similares. La expresión "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo protector adecuado para prevenir reacciones secundarias de hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, alquilo, tal como metilo, etilo y t-butilo; acilo, tal como alcanoil (por ejemplo, acetilo); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y t-butildimetilsililo (TBS) y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por diversos métodos sintéticos bien conocidos para los expertos en la materia, incluyendo las realizaciones descritas más adelante, las realizaciones que combinan las realizaciones descritas más adelante con otros métodos sintéticos y alternativas equivalentes conocidas para los expertos en la materia. Las realizaciones preferidas incluyen, pero sin limitación, las realizaciones de la presente invención.

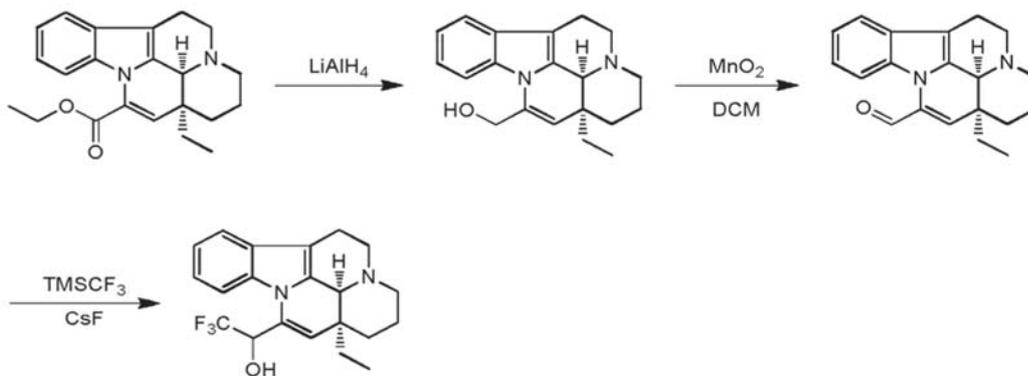
Los disolventes utilizados en la presente invención están disponibles en el mercado.

Las abreviaturas utilizadas en el presente documento son como se indican a continuación: ac es agua; HATU es hexafluorofosfato O-7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; EDC es clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; m-CPBA es ácido 3-cloroperoxisbenzoico; equiv. es equivalente; CDI es carbonildiimidazol; DCM es diclorometano; PE es éter de petróleo; DIAD es azodicarboxilato de diisopropilo; DMF es N,N-dimetilformamida; DMSO es dimetilsulfóxido; EtOAc es acetato de etilo; EtOH es etanol; MeOH es metanol; Cbz es benciloxycarbonilo (que se usa como grupo protector de amina); Boc es t-butilcarbonilo (que se usa como grupo protector de amina); HOAc es ácido acético; NaCNBH<sub>3</sub> es cianoborohidruro sódico; t.a. es temperatura ambiente; U/N es durante una noche; THF es tetrahidrofurano; Boc<sub>2</sub>O es dicarbonato de di-*tert*-butilo; TFA es ácido trifluoroacético; DIPEA es diisopropiletilamina; SOCl<sub>2</sub> es cloruro de tionilo; CS<sub>2</sub> es disulfuro de carbono; TsOH es ácido p-toluenosulfónico; NFSI es N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida; NCS es 1-cloropirrolidin-2,5-diona; n-Bu<sub>4</sub>NF es fluoruro de tetrabutilamonio; iPrOH es 2-propanol; pf es el punto de fusión; TMSCF<sub>3</sub> es (trifluorometil)trimetilsilano; TCDI es 1,1'-tiocarbonildiimidazol; Py es piridina; HOBt es 1-hidroxibenzotriazol; DIEA es N,N-diisopropiletilamina; MsCl es cloruro de metilsulfonilo; TosMIC es p-toluenosulfonilmetilisocianuro; TBTU es ácido O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluorobórico; Micda. es reacción de microondas; DAST es fluoruro de dietilaminoazufre; DMA-DMA es N,N-dimetilacetamida dimetil acetal; LAH es hidruro de litio y aluminio; PhIO es yodosobenceno; DCE es dicloroetano; EDCI es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; NMO es óxido de N-metilmorfolina.

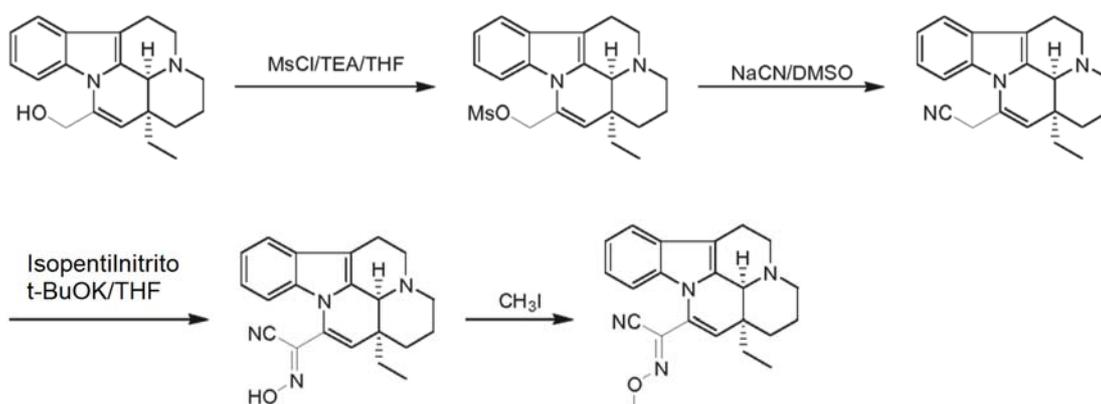
Los compuestos se nombran por seres humanos o mediante el software ChemDraw®, y los compuestos disponibles en el mercado se describen con los nombres del catálogo proporcionado por los proveedores.

El compuesto de la presente solicitud puede prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas:

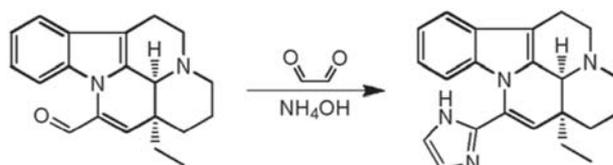
Esquema A



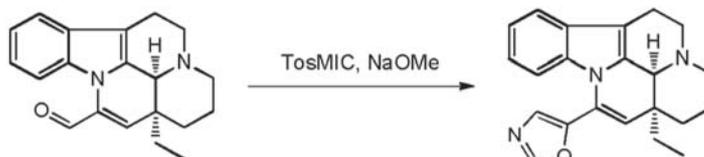
Esquema A1



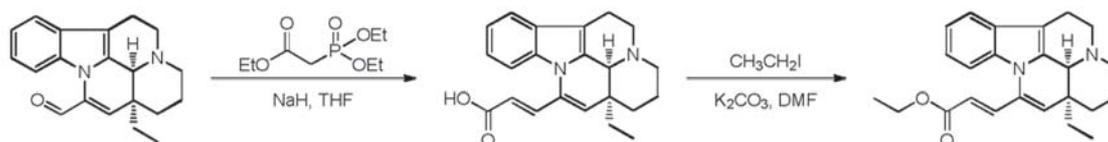
Esquema A2



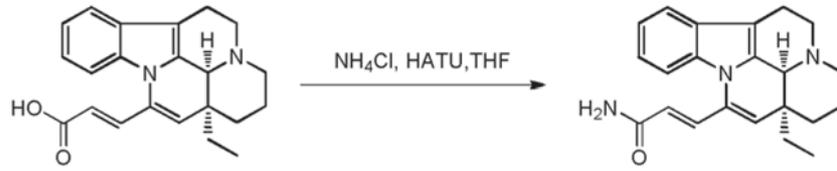
Esquema A3



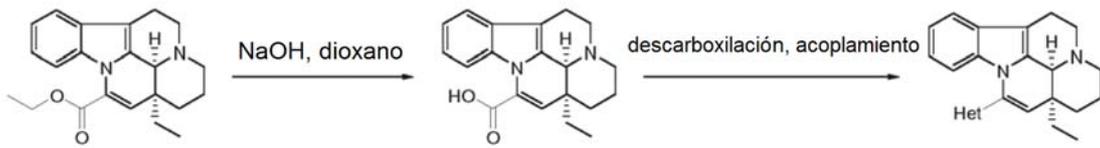
Esquema A4



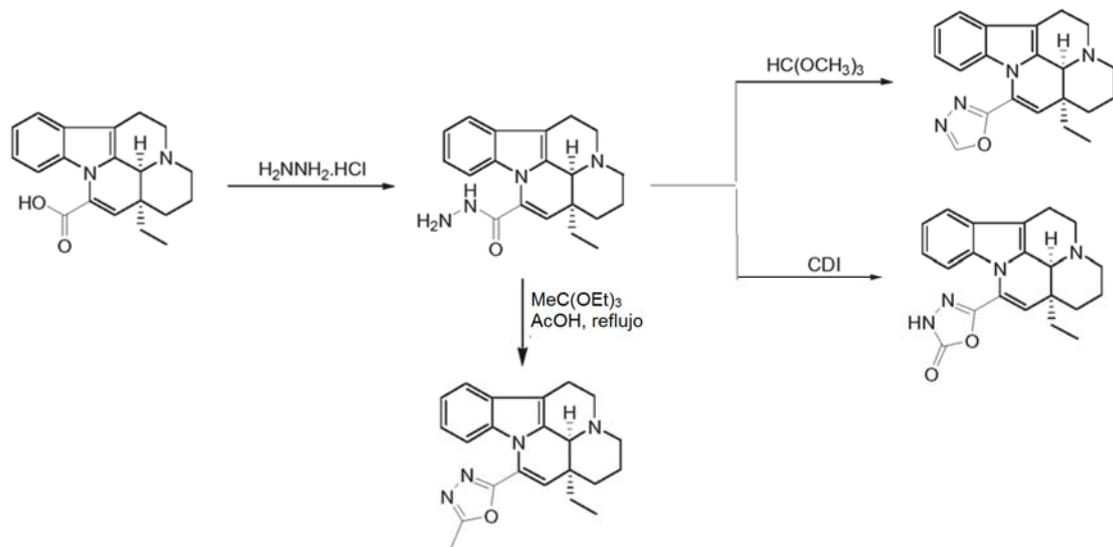
Esquema A5



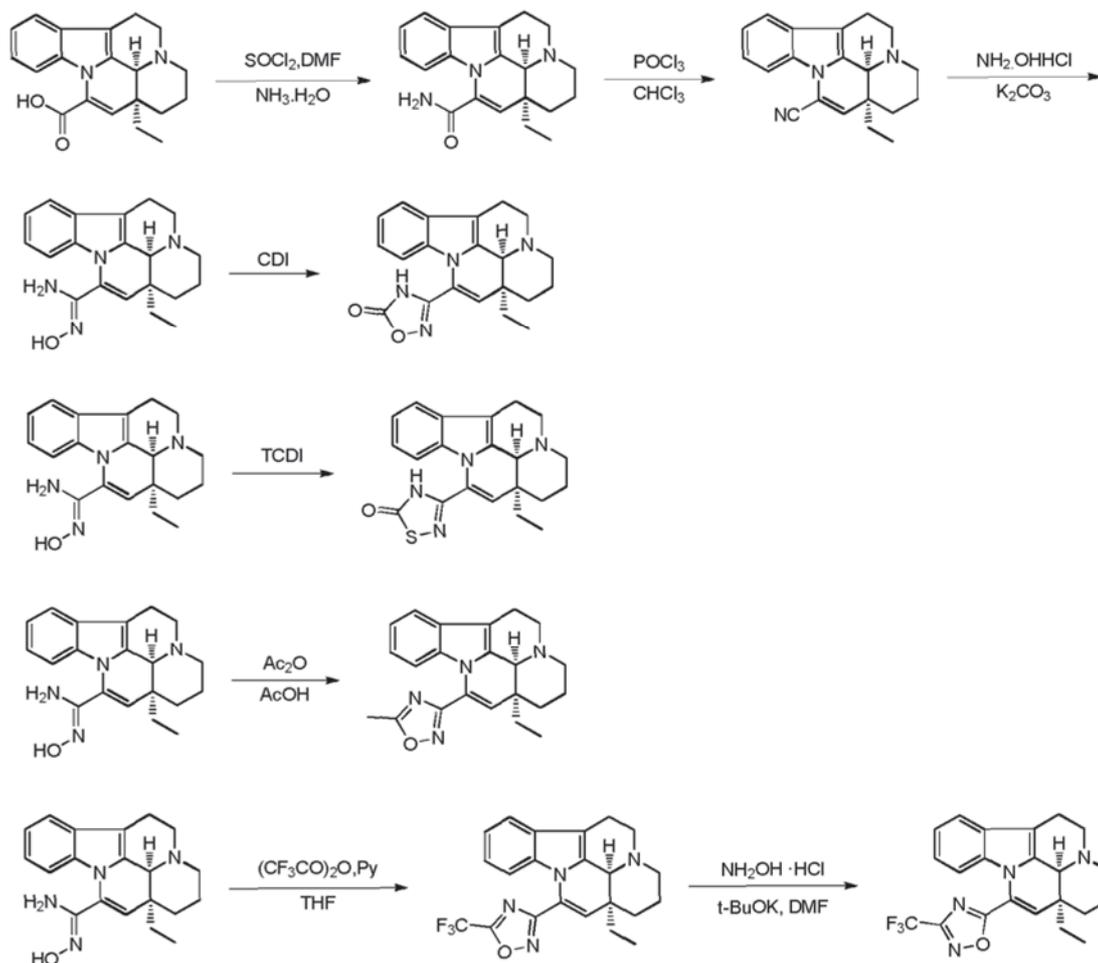
Esquema B



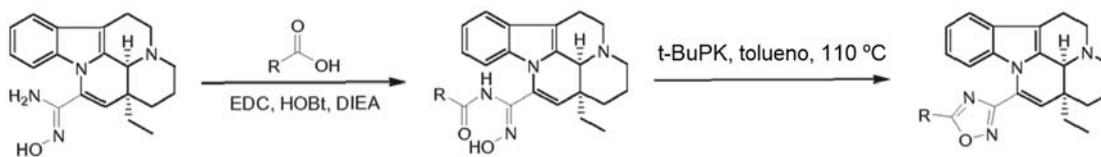
Esquema B1



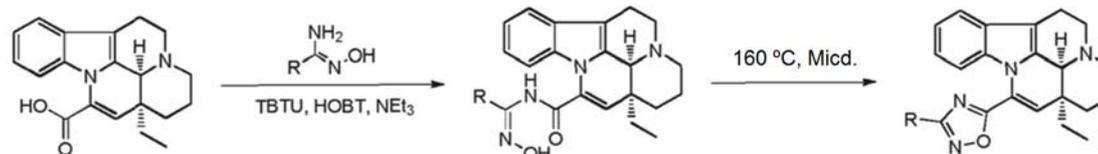
Esquema B2



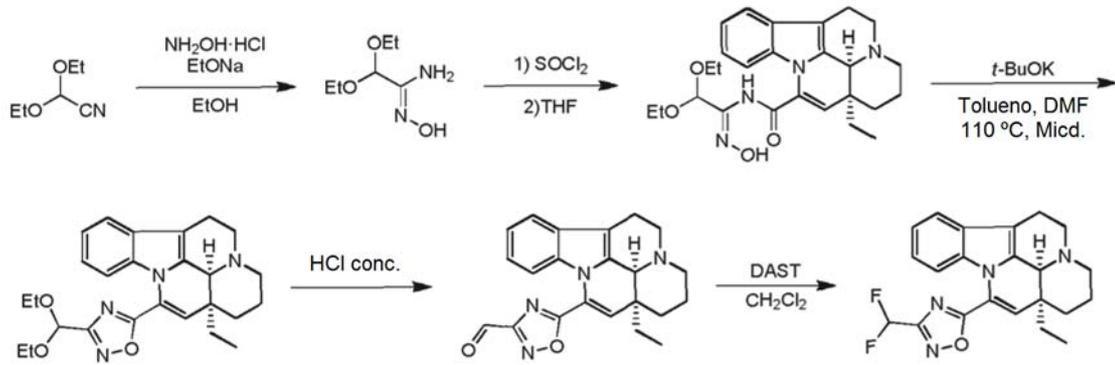
Esquema B3



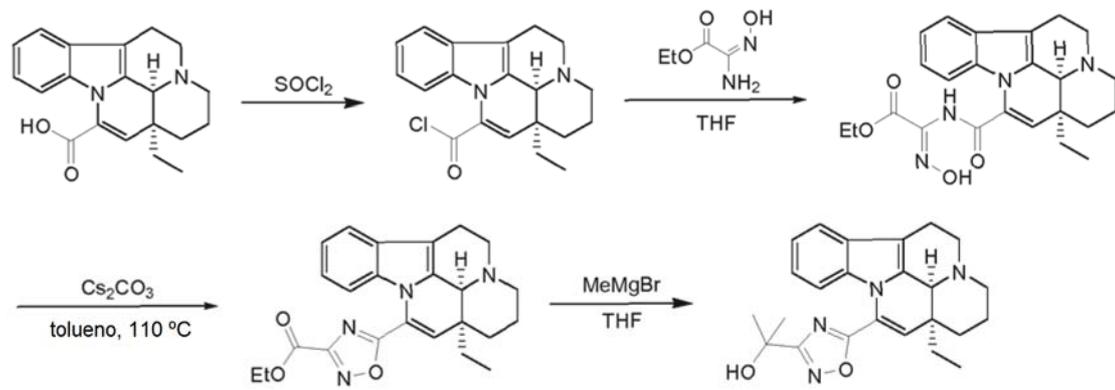
Esquema B4



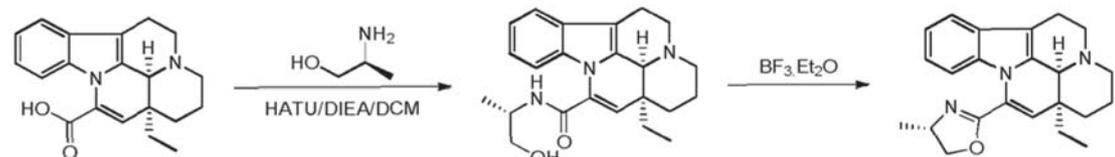
Esquema B5



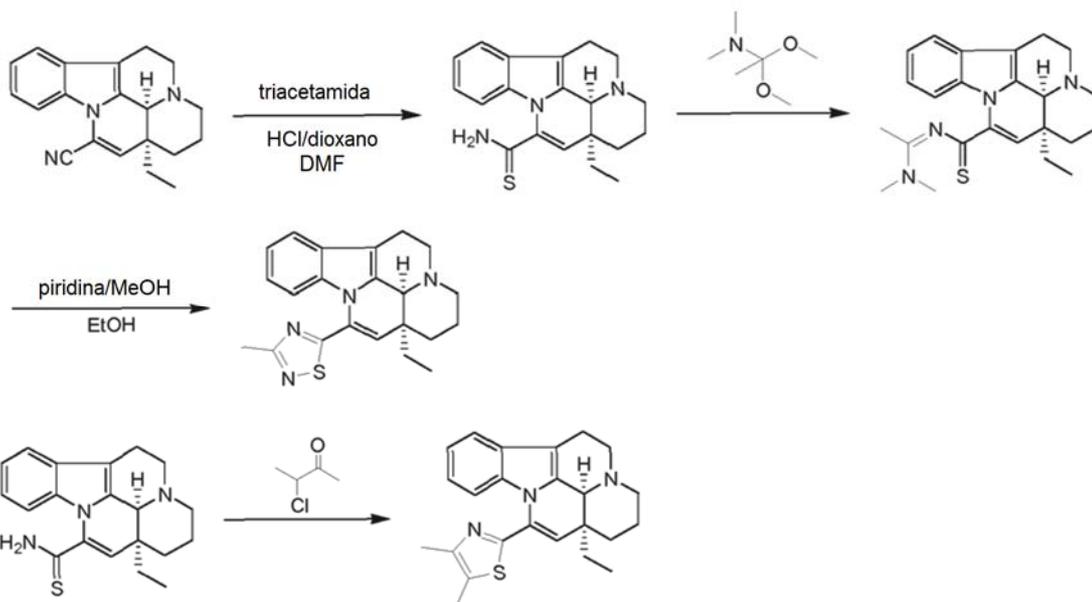
Esquema B6



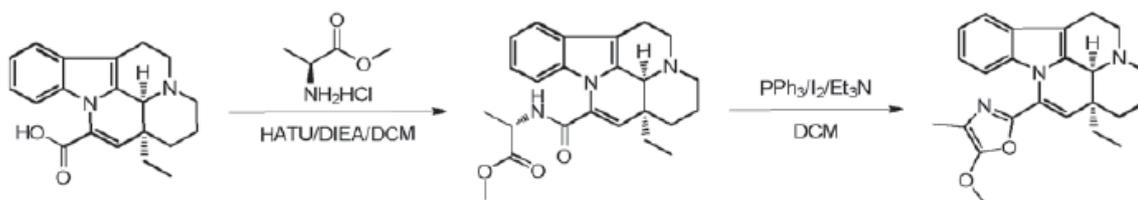
Esquema B7



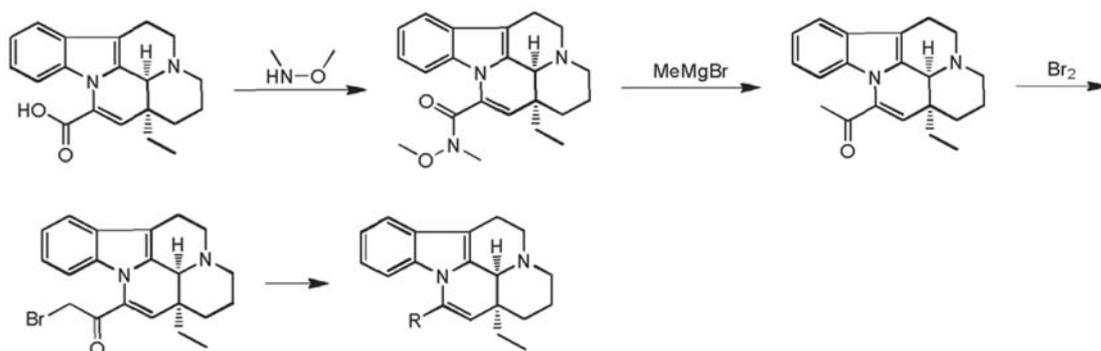
Esquema B8



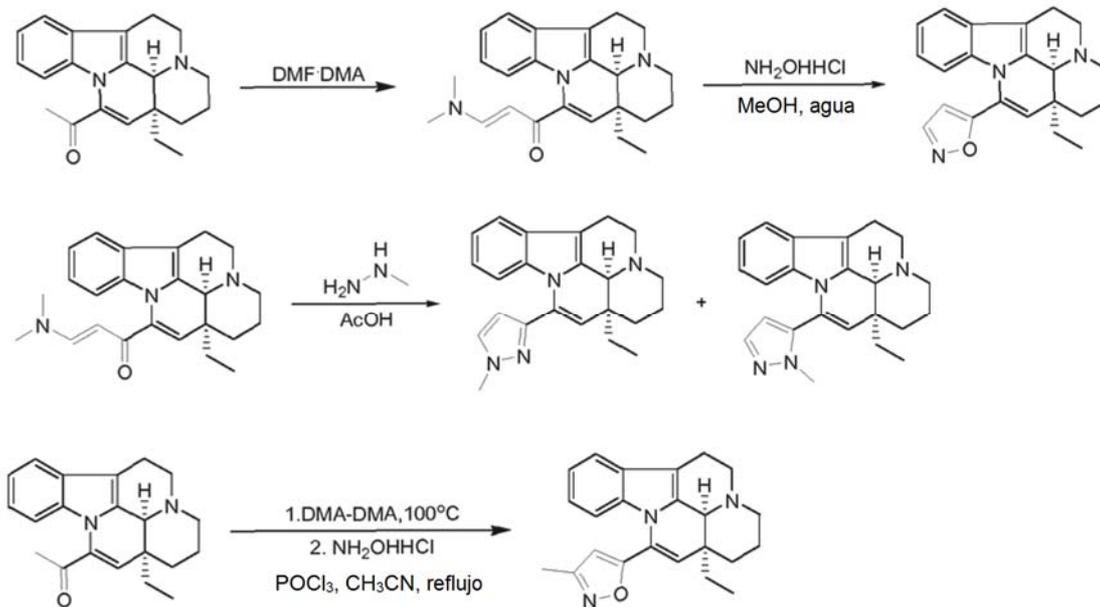
Esquema B9



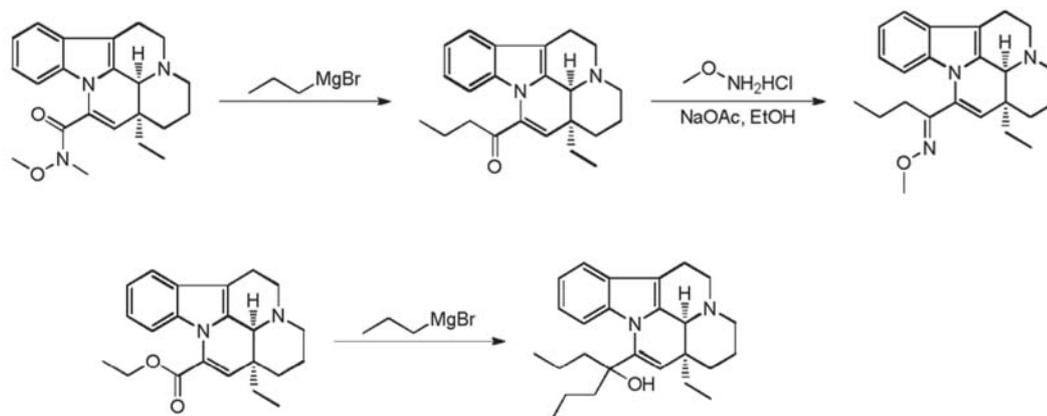
Esquema B10



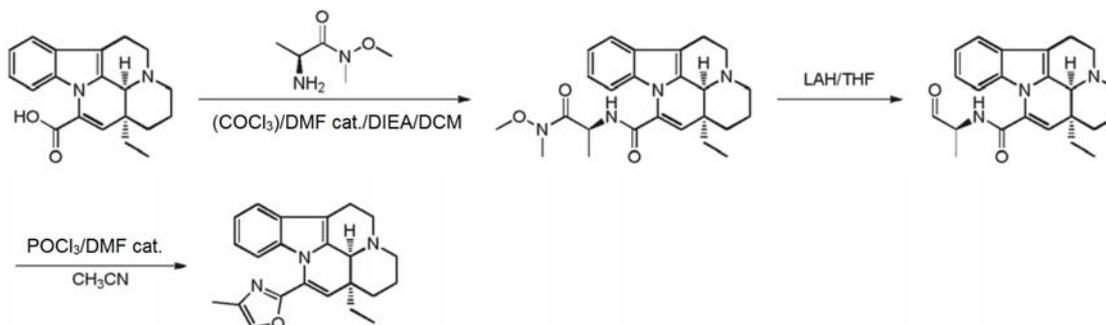
Esquema B11



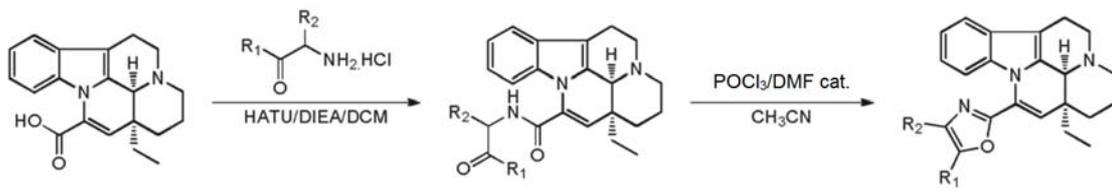
Esquema B12



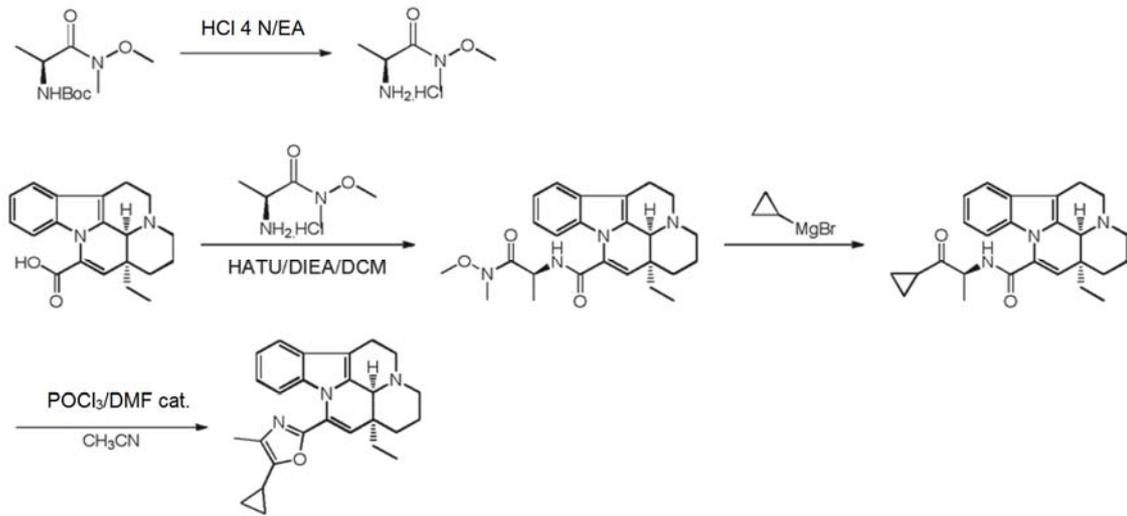
Esquema B13



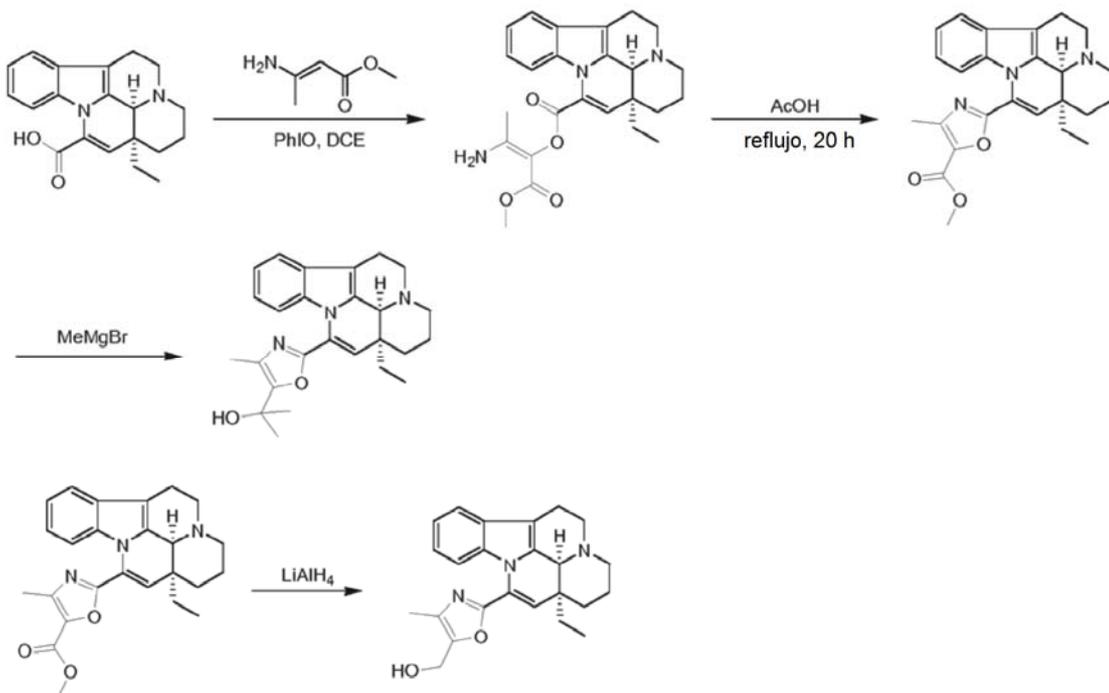
Esquema B14



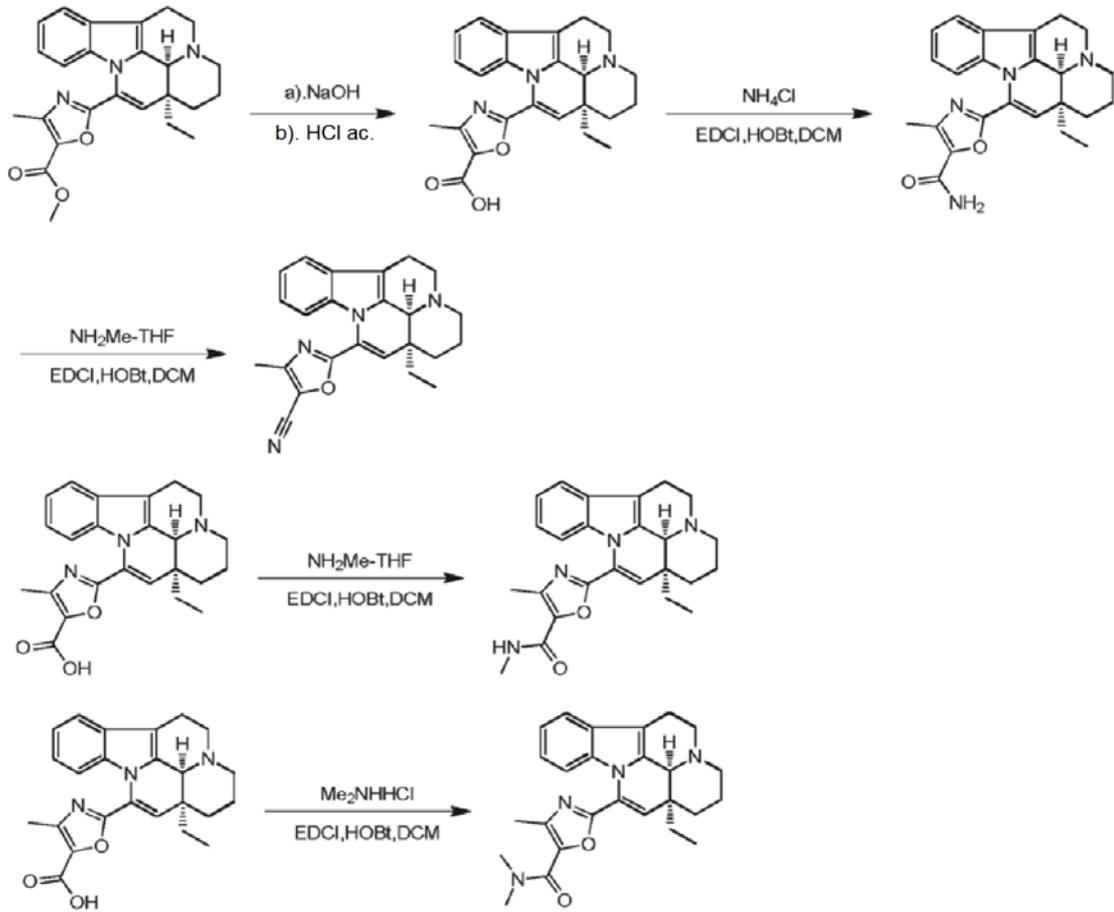
Esquema B15



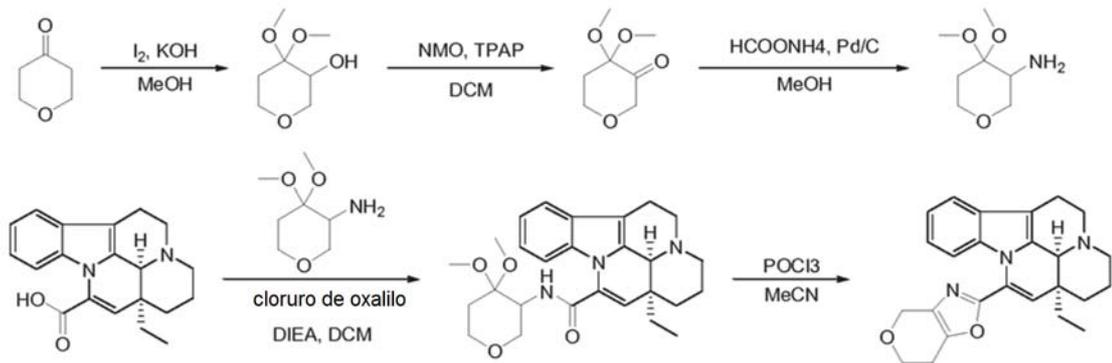
Esquema B16



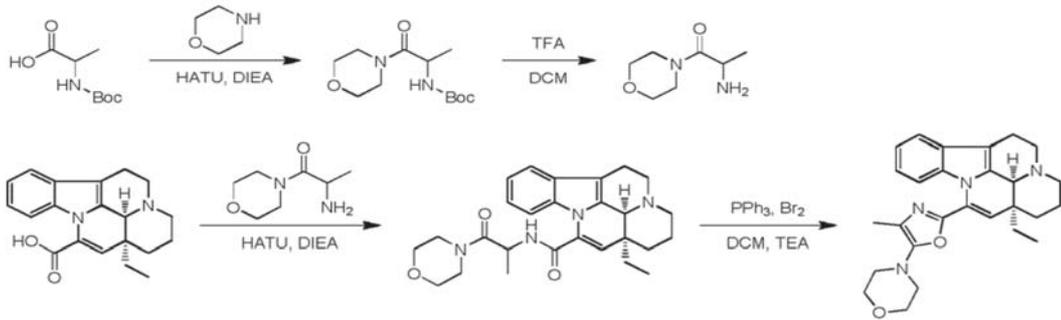
Esquema B17



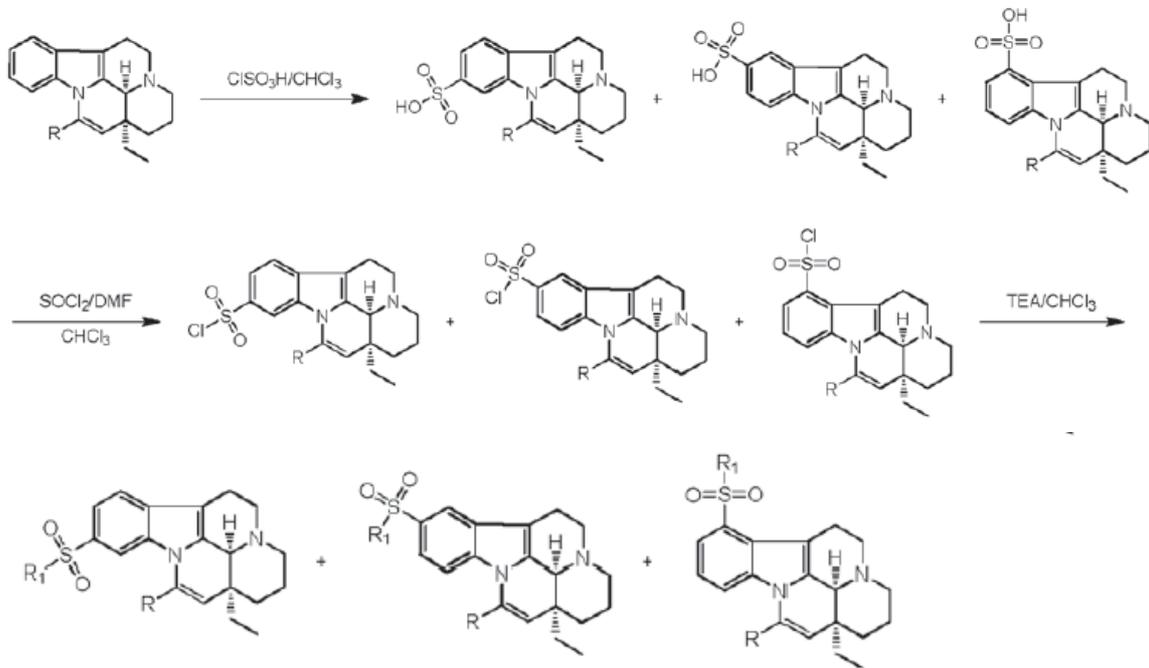
Esquema B18



Esquema B19



Esquema B20

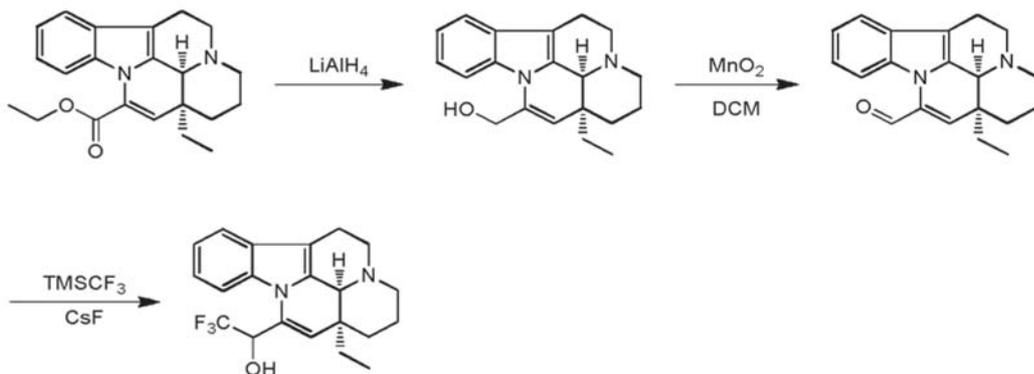


Después de la modificación estructural de la vinpocetina y el cribado del fármaco por modelo farmacológico *in vitro* e *in vivo*, la presente solicitud proporciona un compuesto que tiene un mejor efecto terapéutico en el tratamiento del accidente cerebrovascular cerebral y una mayor biodisponibilidad oral que la vinpocetina.

5 Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

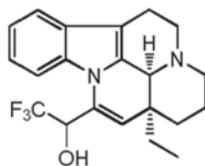
La presente invención se describirá en detalle junto con las siguientes realizaciones preferidas y se apreciará que tales realizaciones son meramente ejemplares, la invención no se limita a las realizaciones descritas.

Esquema A



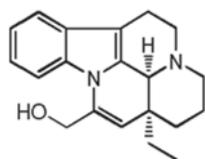
## Ejemplo 1

5 1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolil[3,2,1-de]piridil[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-2,2,2-trifluoroetanol



## Ejemplo 1A

10 ((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolil[3,2,1-de]piridil[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il) metanol

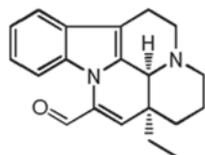


15 Se añadió en lotes hidruro de litio y aluminio (3,2 g, 85,7 mmol) a la solución en tetrahidrofurano (400 ml) de vinpocetina (10 g, 28,6 gmmol) a 0-5 °C, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno. Tras completarse, la reacción se interrumpió con 5 ml de agua y 4 ml de solución 2 M de hidróxido sódico y se añadieron 4 ml de agua a la mezcla de reacción. El producto precipitado se retiró por filtración, se añadieron agua y acetato de etilo para extraer el filtrado concentrado. El extracto se secó y se concentró para obtener el compuesto diana.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,98 (t, J = 7,53 Hz, 3H), 1,08-1,17 (m, 1H), 1,38- 1,48 (m, 2H), 1,65 - 1,82 (m, 2H), 1,86- 1,96 (m, 1H), 2,51 (ddd, J = 16,00, 4,96, 1,88 Hz, 1H), 2,62 - 2,76 (m, 2H), 2,98 - 3,09 (m, 1H), 3,20- 3,29 (m, 1H), 3,32 -3,39 (m, 1H), 4,16 (s a, 1H), 4,61 (d, J = 13,30 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 13,30 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 7,10 -7,15 (m, 1H), 7,20 (td, J = 7,72, 1,38 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,53 Hz, 1H).

## Ejemplo 1B

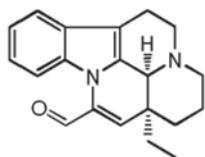
25 ((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolil[3,2,1-de]piridil[3,2,1-ij][1,5] naftiridin-12-metanal



30 Se añadió dióxido de manganeso activo (5,07 g, 58,4 mmol) a la solución en diclorometano (20 ml) de ((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolil[3,2,1-de]piridil[3,2,1-ij][1,5] naftiridin-12-il)metanol (1,8 g, 5,84 mmol), la mezcla de reacción se calentó y se agitó durante una noche, después se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con una solución mixta de éter de petróleo/acetato de etilo (10/1 en volumen) para obtener el compuesto diana (aceite incoloro, 1,2 g, rendimiento del 67,1 %).

## Ejemplo 1C

40 1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolil[3,2,1-de]piridil[3,2,1-ij][1,5] naftiridin-12-il)-2,2,2-trifluoroetanol



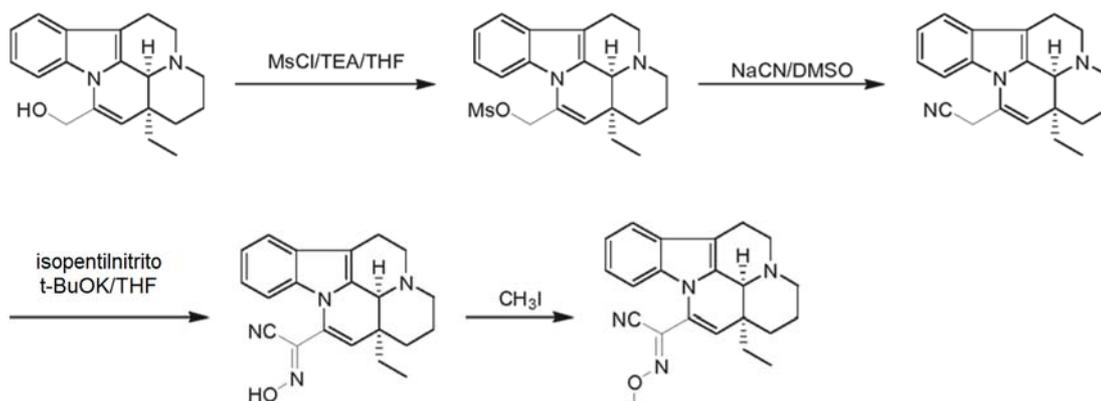
45 Se añadieron fluoruro de cesio (148,73 mg, 0,979 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (139,2 mg, 0,979 mmol) a la solución en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) de ((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolil [3,2,1-de] piridil

[3,2,1-ij][1,5] naftiridin-12) metanal (200 mg, 0,652 mmol) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, después se añadió fluoruro de tetrabutilamonio, la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se sometió cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (100m g, rendimiento 40,8 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 5,54-5,61 (m, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,24-3,28 (m, 2H), 2,96-2,98 (m, 1H), 2,53-2,67 (m, 3H), 1,75-1,98 (m, 1H), 1,70-1,74 (m, 2H), 1,44-1,51 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 4H).  
CLEM (IEN) m/z: 377 (M+1)

10

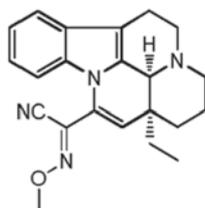
Esquema A1



Ejemplo 2

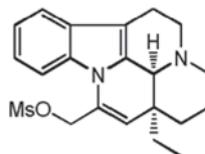
15

cianuro de ((4<sup>1</sup>S,13aS,Z)-13a-etil-N-metoxil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carbimidoilo



20

Ejemplo 2A



25

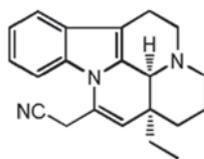
A una solución de metanosulfonato de ((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)metilo (3,8 g, 12,3 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadieron trietilamina (1,9 g, 18,5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,1 ml, 14,8 mmol) a 0-5 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Tras completarse, la solución de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos se secaron y se concentraron para obtener el compuesto diana (sólido de color amarillo, 5 g, producto en bruto, para la siguiente etapa).

30

Ejemplo 2B

35

2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il) acetonitrilo

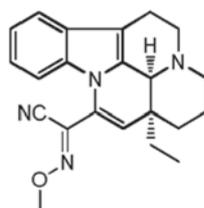


El producto en bruto (5 g, 12,9 mmol) obtenido de la etapa previa se disolvió en dimetilsulfóxido (40 ml), después se añadió cianuro sódico (3,2 g, 64,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla se vertió en 150 ml de agua y el sólido precipitado se retiró por filtración y se secó para obtener el compuesto diana (sólido de color amarillo, 3,6 g, rendimiento: 88 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94 - 1,02 (m, 4H), 1,38 - 1,50 (m, 2H), 1,69 - 1,80 (m, 2H), 2,03 (dc, J = 14,62, 7,51 Hz, 1H), 2,37- 2,45 (m, 1H), 2,48 - 2,62 (m, 3H), 2,88- 2,98 (m, 1H), 3,11 (d, J = 15,06 Hz, 1H), 3,20 - 3,36 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 5,62 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,53 Hz, 1H).

### Ejemplo 2C

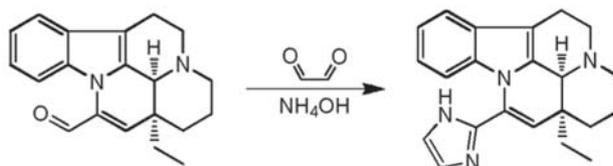
cianuro de (4<sup>1</sup>S,13aS,Z)-13a-etil-N-metoxil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carbimidoilo



A una solución de 2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de] pirido[3,2,1-ij][1,5] naftiridin-12-il) acetonitrilo (300 mg, 0,95 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió sucesivamente nitrito de isoamilo (332 mg, 0,95 mmol) y *tert*-butóxido de potásico (424 mg, 3,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadió yoduro potásico (538 mg, 3,8 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 3 horas más. Tras completarse, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (100 mg, rendimiento: 29 %).

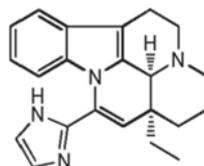
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,07- 1,30 (m, 4H), 1,62- 1,73 (m, 2H), 2,17- 2,35 (m, 3H), 2,90-3,20 (m, 3H), 3,31 (s a, 1H), 3,58 - 3,84 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,72 (s a, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 1H).

### Esquema A2



### Ejemplo 3

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-12-(1H-imidazol-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridina



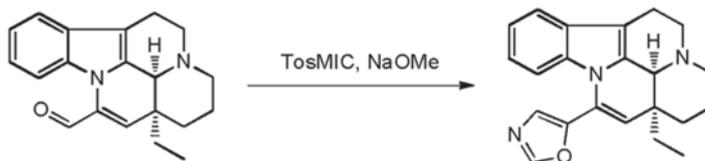
A una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de] pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carbaldehído (300 mg, 0,97 mmol) en etanol anhidro (5 ml) se añadió glioxal (568 mg, 0,97 mmol) y amoníaco acuoso (343 mg, 9,79 mmol), respectivamente, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (50 mg, rendimiento: 14,8 %)

RMN <sup>1</sup>H (CD3OD, 400 MHz) δ ppm 7,75 (s, 2H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 2H), 6,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H),

5,98 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,86-3,96 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,16-3,27 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 3H), 1,79-1,87 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,12 (t,  $J = 9,8$  Hz, 3H).  
CLEM (IEN) m/z: 345 (M+1)

5

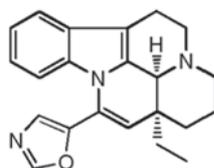
## Esquema A3



## Ejemplo 4

10

5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)oxazol



15

A una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de] pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carbaldehído (500 mg, 1,63 mmol) en metanol (6 ml) se añadió sucesivamente metóxido sódico (450 mg, 8,15 mmol) e isocianuro de (p-tolilsulfonil)metilo (390 mg, 2 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y el residuo se trató con una solución de bicarbonato sódico y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana (200 mg, rendimiento: 35,6 %).

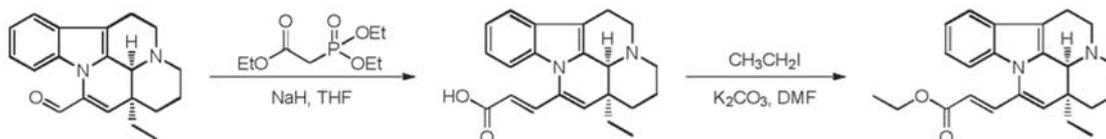
20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 8,58 (s, 1H), 7,59 - 7,35 (m, 2H), 7,09 - 6,85 (m, 2H), 6,12 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,10 (c,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 3H), 2,94 (s a, 1H), 1,94 - 1,73 (m, 2H), 1,59 (s a, 1H), 1,50 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H), 1,38 (s a, 1H), 0,97 - 0,85 (m, 3H).

25

CLEM (IEN) m/z: 346 (M+1)

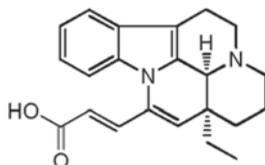
## Esquema A4



30

## Ejemplo 5

ácido (E)-3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5] naftiridin-12-il)acrílico



35

Una solución de fosfonoacetato de trietilo (293 mg, 1,3 mmol) en 2 ml de tetrahydrofurano se enfrió a 0 °C con un baño de hielo-agua, después se le añadió hidruro sódico (60 %, 80 mg, 2 mmol), después se le añadió una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de] pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carbaldehído (200 mg, 0,65 mmol) en 2 ml de tetrahydrofurano tras aproximadamente media hora, y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de completarse (controlada por TLC), el disolvente se retiró por destilación y el residuo se disolvió en 2 ml de dimetilsulfóxido. El compuesto diana (17 mg, rendimiento: 7,56 %) se separó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento.

40

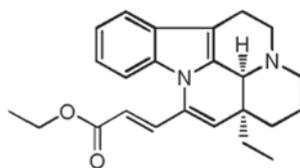
45

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 7,71-7,60 (m, 1H), 7,52 (t,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,28-7,13 (m, 2H), 6,38 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,73 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 3,09 (s a, 6H), 2,17-1,89 (m, 3H), 1,69 (d,  $J = 12,3$  Hz, 2H), 1,31 - 1,16 (m, 2H), 1,10 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

CLEM (IEN) m/z: 349 (M+1)

Ejemplo 6

5 (*E*)-etil-3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)acrilato



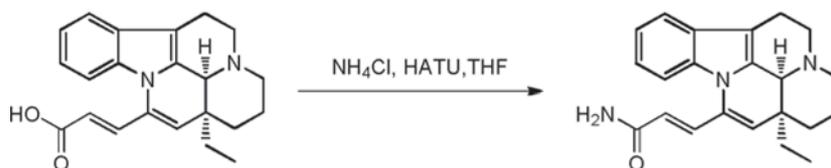
10 A una solución de ácido (*E*)-3-((4<sup>1</sup>S, 13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de] pirido[3,2,1-ij][1,5] naftiridin-12-il)acrilico (200 mg, 0,573 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano se añadió carbonato potásico (158 mg, 1,14 mmol) y yodoetano (88 mg, 0,57 mmol), respectivamente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse (controlada por TLC), el disolvente se retiró por destilación y el residuo se disolvió en 2 ml de dimetilsulfóxido. El compuesto diana se separó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,67 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,44-7,24 (m, 2H), 7,15 - 6,96 (m, 2H), 6,28 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (s a, 1H), 3,24-3,11 (m, 1H), 3,08-2,79 (m, 2H), 2,55-2,32 (m, 3H), 1,90-1,67 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 1H), 1,46-1,22 (m, 5H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,90-0,77 (m, 1H).

CLEM (IEN) m/z: 377 (M+1)

20

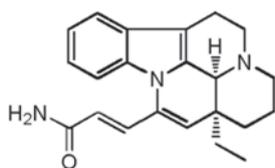
Esquema A5



Ejemplo 7

25

(*E*)-3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5] naftiridin-12-il)acrilamida

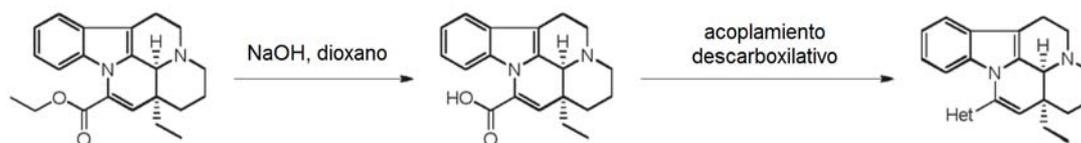


30 A una mezcla de ácido (*E*)-3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de] pirido[3,2,1-ij][1,5] naftiridin-12-il)acrilico (200 mg, 0,57 mmol), cloruro de amonio (36 mg, 0,688 mmol) y 5 ml de tetrahidrofurano se añadió trietilamina (69 mg, 0,68 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (217 mg, 0,57 mmol), respectivamente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. Después de completarse (controlada por TLC), el disolvente se retiró por destilación y el residuo se disolvió en 2 ml de dimetilsulfóxido. El compuesto diana se separó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,66 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,9, 12,7 Hz, 2H), 7,25-6,99 (m, 2H), 6,49 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,17 (s a, 1H), 3,27-3,16 (m, 1H), 3,03 (s a, 1H), 2,72-2,49 (m, 3H), 2,04-1,64 (m, 3H), 1,57-1,36 (m, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H).

40 CLEM (IEN) m/z: 348 (M+1)

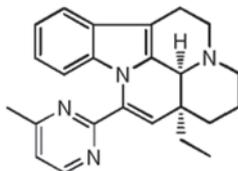
Esquema B



45

Ejemplo 8

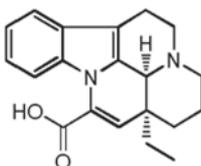
(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-12-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridina



5

Ejemplo 8A

ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico



10

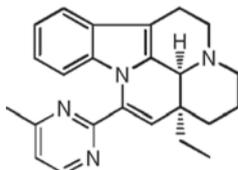
A una mezcla de hidróxido sódico (137 mg, 3,43 mmol) y dioxano anhidro (14 ml) se añadió vinpocetina (1 g, 2,86 mmol) a 80 °C y la mezcla se hizo reaccionar a dicha temperatura durante 2 horas. Después de consumirse la vinpocetina (controlado por TLC), la mezcla se concentró a sequedad, se añadió agua para disolver el residuo, el pH de la solución obtenida se ajustó a 3 con ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se extrajo con una solución mixta de diclorometano/isopropanol (10/1 en volumen), el extracto se secó y se concentró para obtener el compuesto diana (para la siguiente etapa, 900 mg, rendimiento: 98 %).

15

CLEM (IEN) m/z: 323 (M+1)

20 Ejemplo 8B

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-12-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridina



25

En un tubo para microondas se añadió ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico (300 mg, 0,93 mmol), 2-cloro-4-metilpirimidina (180 mg, 1,396 mmol), carbonato de cesio (363 mg, 1,117 mmol) y 1,10-fenantrolina (8,4 mg, 0,047 mmol), la mezcla se mezcló uniformemente con N-metilpirrolidona (3 ml) y después se purgó tres veces con nitrógeno. Se añadieron yoduro de cobre (I) (8,9 mg, 0,047 mmol) y acetilacetato de paladio (II) (14 mg, 0,047 mmol), después el tubo se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 170 °C con microondas y se hizo reaccionar durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua y se filtró, y la torta de filtro se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (100 mg, rendimiento: 29 %).

30

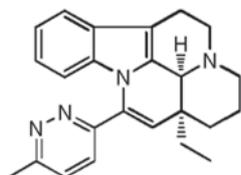
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,77 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,36 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,09-1,91 (m, 3H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,36 (dt, J = 3,1, 13,7 Hz, 1H), 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

35

CLEM (IEN) m/z: 371 (M+1)

40 Ejemplo 9

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-12-(6-metilpiridazin-3-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridina



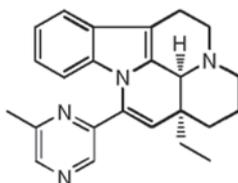
El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 8B.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,57-8,51 (m, 1H), 8,50- 8,45 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,21 -7,15 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,97-3,82 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,28 - 3,14 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,13 -1,95 (m, 3H), 1,91 -1,77 (m, 2H), 1,36 (dt, *J* = 3,3, 13,8 Hz, 1H), 1,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

CLEM (IEN) m/z: 371 (M+1)

10 Ejemplo 10

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-12-(6-metilpirazin-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de] pirido[3,2,1-ij][1,5] naftiridina

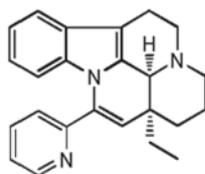


15 El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 8B.  
 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,67 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,06-6,97 (m, 1H), 6,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,00-3,91 (m, 1H), 3,90- 3,84 (m, 1H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 3,31 -3,27 (m, 1H), 3,24- 3,16 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,08-1,91 (m, 3H), 1,90- 1,78 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

CLEM (IEN) m/z: 371 (M+1)

Ejemplo 11

25 (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-12-(piridin-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3, 2,1-ij][1,5]naftiridina

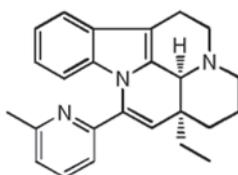


30 El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 8B.  
 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,99 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,79 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,23 (s a, 1H), 4,02- 3,93 (m, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H), 2,14-1,99 (m, 3H), 1,92 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 1,84 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 1,40 (dt, *J* = 3,4, 13,9 Hz, 1H), 1,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

CLEM (IEN) m/z: 356 (M+1)

Ejemplo 12

40 (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-12-(6-metilpiridin-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridina



El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 8B.

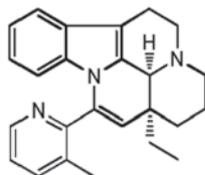
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,57 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,10 -7,95 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (t,

$J = 7,3$  Hz, 1H), 7,13- 7,06 (m, 1H), 6,21 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,00-3,91 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,16 -1,95 (m, 3H), 1,94 - 1,77 (m, 2H), 1,40 (dt,  $J = 3,3, 13,9$  Hz, 1H), 1,15 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  
 CLEM (IEN) m/z: 370 (M+1)

5

Ejemplo 13

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-12-(3-metilpiridin-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridina



10

El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 8B.

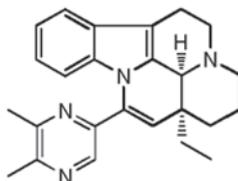
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,95 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,62 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 1H), 7,64 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 1H), 6,00 (d,  $J = 8,5$  Hz, 0,67H), 5,90- 5,82 (m, 1H), 5,73 (d,  $J = 8,3$  Hz, 0,33H), 5,38 - 5,24 (m, 1H), 4,02-3,84 (m, 2H), 3,43 - 3,32 (m, 2H), 3,30- 3,26 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,21 (s, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,07-1,81 (m, 4H), 1,60- 1,45 (m, 1H), 1,14 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  
 CLEM (IEN) m/z: 370 (M+1)

15

Ejemplo 14

20

(4<sup>1</sup>S,13aS)-12-(5,6-dimetilpirazin-2-il)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridina



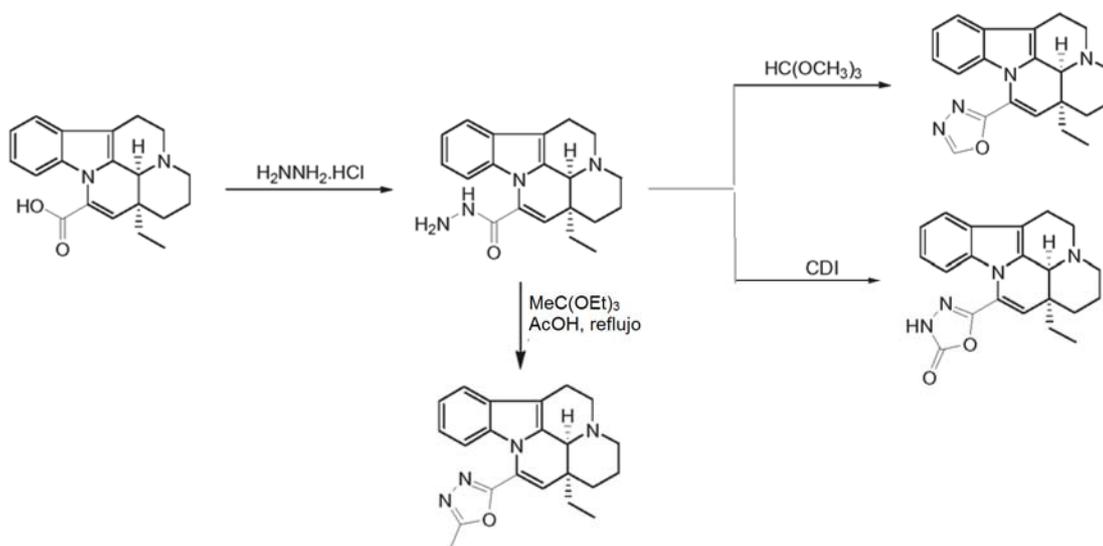
25

El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 8B.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,69 (s, 1H), 7,61 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,04 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,30 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,17 (s a, 1H), 3,99- 3,83 (m, 2H), 3,40-3,16 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,12-1,95 (m, 3H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,39 (t,  $J = 12,5$  Hz, 1H), 1,14 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  
 CLEM (IEN) m/z: 385 (M+1)

30

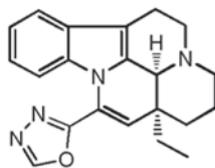
Esquema B1



35

Ejemplo 15

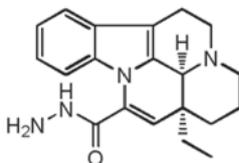
2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,3,4-oxadiazol



5

Ejemplo 15A

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-hidrazida



10

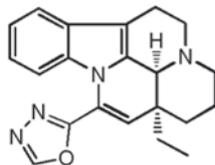
Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (20 ml) a una solución de ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico (1,8 g, 5,58 mmol) y DMF(1 ml) en cloroformo (15 ml) a 0 °C, después la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hidrato de hidrazina al 25 % (1,4 g, 27,9 mmol) y se agitó durante 2 horas más. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el compuesto diana (sólido de color amarillo, 1,7 g, rendimiento: 89 %).

15

Ejemplo 15B

20

2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,3,4-oxadiazol



25

Una mezcla de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de] pirido [3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-hidrazida (400 mg, 1,2 mmol) y ortoformiato de trimetilo (5 ml) se calentó a 160 °C con microondas y se hizo reaccionar durante media hora. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (50 mg, rendimiento: 12 %).

30

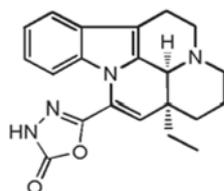
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,02 (t, J = 7,28 Hz, 3H), 1,17 (td, J = 13,55, 3,51 Hz, 1H), 1,26 (s, 1H), 1,45 (d, J = 13,05 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 1,69 - 1,79 (m, 1H), 1,90 - 2,01 (m, 2H), 2,54 (d, J = 16,31, 3,26 Hz, 1H), 2,63 - 2,69 (m, 2H), 2,99 - 3,11 (m, 1H), 3,26 - 3,41 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,03 - 7,15 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H).

CLEM (IEN) m/z: 346 (M+1)

35

Ejemplo 16

5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



40

A una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de]pirido [3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-hidrazida (170 mg, 0,5 mmol) en dioxano (7 ml) se añadió carbonil diimidazol (98 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. Después haber concentrado la mezcla de reacción, el residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (42 mg, rendimiento: 23 %).

45

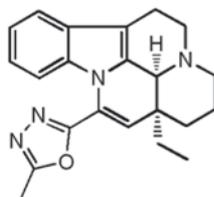
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,90 (t, J = 7,21 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 13,69 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 13,69 Hz, 1H), 1,77 -1,96 (m, 4H), 2,11 (s, 1H), 2,56 (t, J = 11,00 Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,76 (d, J = 10,27 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 6,36 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 7,13 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 7,17 - 7,22 (m, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 1H). CLEM (IEN) m/z: 362 (M+1)

5

## Ejemplo 17

2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

10



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-hidrazida (500 mg, 1,5 mmol), ortoacetato de trietilo (487 mg, 3 mmol) y ácido acético (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. Después de completarse (controlado por CL-EM), el disolvente se retiró por destilación y el residuo se disolvió en 2 ml de dimetilsulfóxido. El compuesto diana (200 mg, rendimiento: 31,1 %) se separó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento.

15

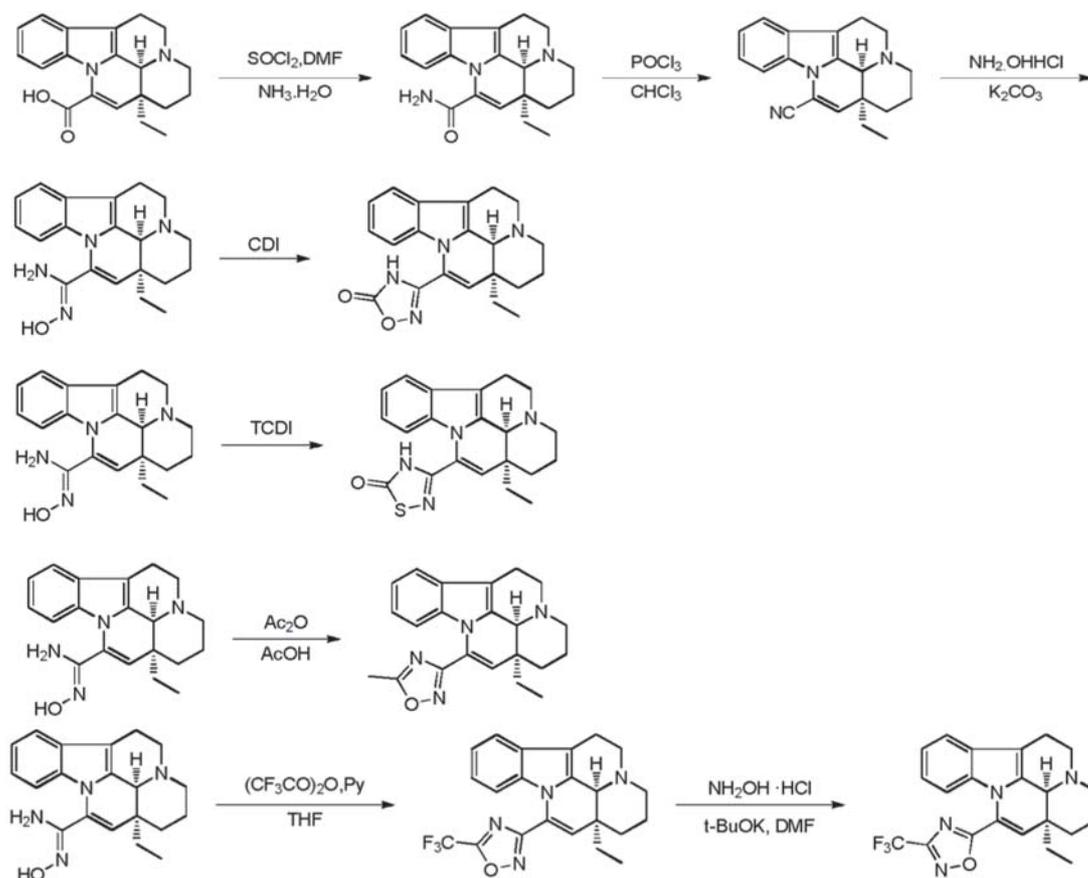
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,12 (t, J = 7,28 Hz, 3H), 1,24-1,37 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,89-2,12 (m, 3H), 2,56-2,74 (m, 5H), 3,08-3,29 (m, 3H), 3,84 (d, J = 5,27 Hz, 2H), 5,14 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,1 - 7,28 (m, 2H), 7,55-7,68 (m, 1H).

20

CLEM (IEN) m/z: 363 (M+1)

## Esquema B2

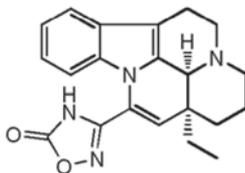
25



## Ejemplo 18

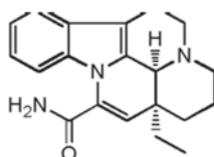
3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

5



## Ejemplo 18A

10 (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida

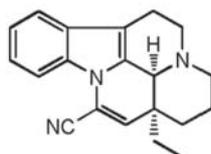


15 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (5 ml) a una solución de ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico (4 g, 12,4 mmol) y DMF (0,1 ml) en cloroformo (40 ml), después la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hidróxido de amonio al 25 % (40 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el compuesto diana (sólido de color amarillo, 3,8 g, rendimiento: 95 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 5,91-6,10 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,32-3,41 (m, 1H), 3,19-3,31 (m, 1H), 2,89-3,09 (m, 1H), 2,58-2,68 (m, 2H), 2,44-2,55 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 3H), 1,65-1,77 (m, 1H), 1,47-1,50 (m, 1H), 1,39-1,42 (m, 1H), 1,01 (t, J = 8,0 Hz, 3H).  
CLEM (IEN) m/z: 322 (M+1)

## Ejemplo 18B

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carbonitrilo

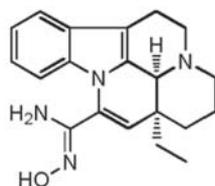


30 Se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo a una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida (3,8 g, 11,8 mmol) en cloroformo (50 ml) a 0 °C y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y el pH de la mezcla se ajustó a neutro con una solución al 40 % de hidróxido sódico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa resultante se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se recristalizó con una solución mixta de isopropanol / agua (1/1 en volumen) para obtener el compuesto diana (sólido de color amarillo, 2,0 g, rendimiento: 56 %).

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,27-3,32 (m, 1H), 3,14-3,23 (m, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 2,61 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,42-2,47 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 1H), 0,95 (t, J = 8,0 Hz, 3H).  
CLEM (IEN) m/z: 304 (M+1)

## Ejemplo 18C

45 (4<sup>1</sup>S,13aS,Z)-13a-etil-N<sup>1</sup>-hidroxil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamidina

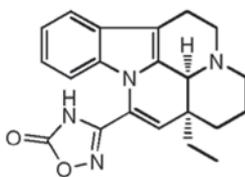


5 A una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carbonitrilo (300 mg, 1 mmol) en metanol (8 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (350 mg, 5 mmol) y diisopropiletilamina (323 mg, 2,5 mmol), respectivamente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió clorhidrato de hidroxilamina (175 mg, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas más. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (175 mg, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Tras completarse, se añadió una pequeña cantidad de agua a la mezcla, después la mezcla se filtró. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo y después se disolvió en metanol. El disolvente se retiró por destilación para obtener el compuesto diana puro (sólido de color blanco, 300 mg, rendimiento: 89 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,10 (t, J = 7,39 Hz, 3H), 1,21 -1,33 (m, 2H), 1,34-1,39 (m, 1H), 1,73 (d, J = 11,69 Hz, 3H), 1,85- 1,92 (m, 2H), 1,98 (dt, J = 14,55, 7,28 Hz, 2H), 3,06 - 3,13 (m, 1H), 3,21 -3,26 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,79 - 3,85 (m, 2H), 5,03 (s a, 1H), 5,49 (s, 1H), 7,13- 7,19 (m, 1H), 7,22 (t, J = 7,28 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,38 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,72 Hz, 1H).

#### Ejemplo 18D

20 3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



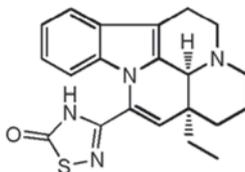
25 A una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS,Z)-13a-etil-N'-hidroxil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida (200 mg, 0,6 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió carbonil diimidazol (482 mg, 3,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 45 minutos. Después de retirar el disolvente por destilación, el residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (127 mg, rendimiento: 58 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,00 (s, 3H), 1,26 (d, J = 13,55 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 15,06 Hz, 2H), 1,92 (s, 4H), 3,06 (s, 3H), 3,26 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 1H).

CLEM (IEN) m/z: 362 (M+1)

#### Ejemplo 19

35 3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona



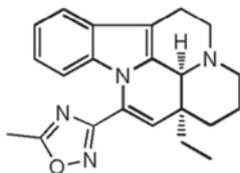
40 Una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS,Z)-13a-etil-N'-hidroxil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida (200 mg, 0,6 mmol) y tiocarbonildiimidazol en tetrahidrofurano (15 ml) se calentó a 60 °C y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (69 mg, rendimiento: 31 %).

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,02 (s a, 3H), 1,14-1,31 (m, 2H), 1,58 (d, J = 14,11 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 13,45 Hz, 1H), 2,03 (s a, 1H), 2,90 (d, J = 11,03 Hz, 2H), 3,14 (s a, 2H), 3,47 (d, J = 2,43 Hz, 1H), 3,56 (s a, 1H), 4,85 (s a, 1H), 5,77 (s a, 1H), 6,81 (s a, 1H), 7,15 (s a, 2H), 7,41 (s a, 1H).

CLEM (IEN) m/z: 378 (M+1)

#### Ejemplo 20

3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol



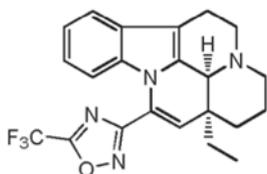
5

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron (4<sup>1</sup>S,13aS,Z)-13a-etil-N'-hidroxil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamidina (150 mg, 0,45 mmol), anhídrido acético (136,6 mg, 0,134 mmol) y ácido acético (10 ml), respectivamente, y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. Después haber concentrado la mezcla de reacción, el residuo se disolvió en 1 ml de N,N-dimetilformamida. El compuesto diana se obtuvo por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (17 mg, rendimiento: 10,7 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 6,87 - 6,78 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,94- 3,76 (m, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,06- 1,99 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,83- 1,74 (m, 2H), 1,37- 1,29 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CLEM (IEN) m/z: 361 (M+1)

Ejemplo 21

3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol

20

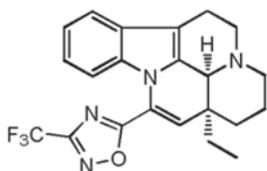


A una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS,Z)-13a-etil-N'-hidroxil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamidina (700 mg, 2,083 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió piridina (822,92 mg, 10,417 mmol) y anhídrido trifluoroacético (2177,08 mg, 10,417 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 3 horas. Tras completarse, el disolvente se retiró a presión reducida, se añadió agua al residuo, después la mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo. Después de haber concentrado el extracto, el producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (400 mg, rendimiento: 46,4 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,63-7,59 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,32-3,16 (m, 4H), 2,08-2,00 (m, 3H), 1,98-1,79 (m, 2H), 1,30-1,15 (m, 1H), 1,13-1,11 (m, 3H). CLEM (IEN) m/z: 415 (M+1)

Ejemplo 22

5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-3-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol

35



40

A una solución de 3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5] naftiridin-12-il)-5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol (300 mg, 0,725 mmol) en N,N-dimetilformamida se añadió clorhidrato de hidroxilamina (150 mg, 2,174 mmol) y *tert*-butóxido potásico (243,93 mg, 2,174 mmol), respectivamente, y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se añadió *tert*-butóxido potásico (150,62 mg, 1,342 mmol) al filtrado. La mezcla obtenida se calentó a 100 °C y se agitó durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (30 mg, rendimiento: 10 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,65-7,63 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,33-3,16 (m, 4H), 2,12-2,03 (m, 3H), 1,99-1,84 (m, 2H), 1,33-1,17 (m, 1H), 1,15-1,14 (m, 3H).

50

CLEM (IEN) m/z: 415 (M+1)

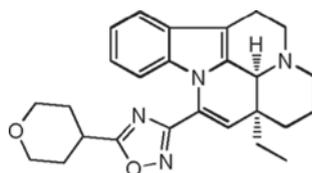


5

Ejemplo 23

3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-oxadiazol

10



15

20

Una mezcla de diisopropiletilamina (288 mg, 2,23 mmol), ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (116 mg, 0,89 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (340 mg, 1,78 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (120 mg, 0,89 mmol) y N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó a 15 °C durante 1 hora, después se añadió (4<sup>1</sup>S,13aS,Z)-13a-etil-N'-hidroxil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamidina (250 mg, 0,74 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano / metanol (10/1 en volumen) y los extractos se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (una mezcla de diclorometano / metanol (10/1 en volumen) como disolvente de desarrollo) para obtener la amida intermedia (sólido de color blanco, 205 mg, rendimiento: 62 %).

25

30

El intermedio amida (205 mg, 0,45 mmol) se disolvió en tolueno (15 ml), después se añadió *tert*-butóxido potásico (167 mg, 1,49 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. Después de enfriar a 15 °C, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (70 mg, rendimiento: 36 %).

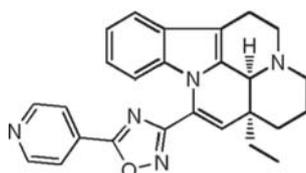
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm 12,00 (s a, 1H), 7,66-8,09 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,17 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,85-5,98 (m, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,06 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,74-3,87 (m, 2H), 3,58 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,26-3,36 (m, 1H), 3,01-3,22 (m, 3H), 1,94-2,15 (m, 7H), 1,63-1,81 (m, 2H), 1,25-1,39 (m, 1H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (IEN) m/z: 431 (M+1)

Ejemplo 24

35

3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-5-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol



40

El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 23.

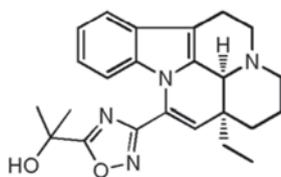
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm 11,54 (s a, 1H), 9,00 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,43-7,57 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,99 (s a, 1H), 3,71-3,89 (m, 2H), 3,46 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,03-3,21 (m, 3H), 1,90-2,13 (m, 3H), 1,64-1,81 (m, 2H), 1,27-1,40 (m, 1H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

CLEM (IEN) m/z: 424 (M+1)

45

Ejemplo 25

2-(3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-ol



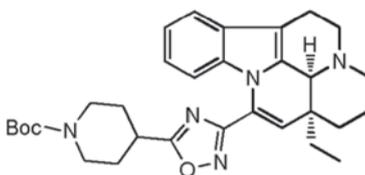
El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 23.

5 RMN <sup>1</sup>H (MeOD, 400 MHz) δ ppm 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97-7,15 (m, 2H), 6,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,33 (s a, 1H), 3,03-3,15 (m, 1H), 2,53-2,77 (m, 3H), 1,87-2,05 (m, 2H), 1,69-1,83 (m, 7H), 1,49-1,66 (m, 2H), 1,10-1,20 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).  
CLEM (IEN) m/z: 405 (M+1)

Ejemplo 26

10

4-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-Etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



15

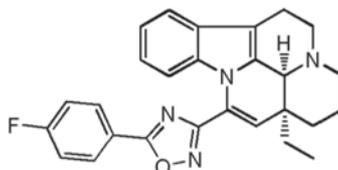
El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 23.

15 RMN <sup>1</sup>H (MeOD, 400 MHz) δ ppm 7,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,95-7,13 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,32 (s a, 1H), 4,07-4,14 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,57-2,75 (m, 3H), 2,15 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 1,72-2,01 (m, 5H), 1,63 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,01-1,19 (m, 4H).  
20 CLEM (IEN) m/z: 530 (M+1)

Ejemplo 27

25

3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

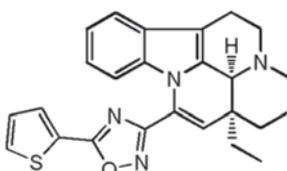


30 El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 23.  
30 RMN <sup>1</sup>H (MeOD, 400 MHz) δ ppm 8,24 (dd, *J* = 5,3, 8,8 Hz, 2H), 7,28-7,50 (m, 3H), 6,93-7,11 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,40 (s a, 1H), 3,39 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,04-3,14 (m, 1H), 2,61-2,79 (m, 3H), 1,89-2,01 (m, 2H), 1,77 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,51 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 1,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).  
35 CLEM (IEN) m/z: 441 (M+1)

Ejemplo 28

40

3-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-5-(tiofen-2-il)-1,2,4-oxadiazol

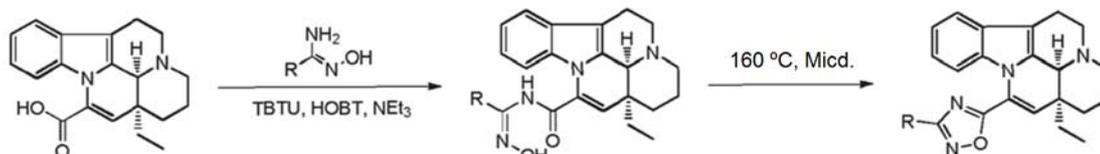


El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 23.

RMN <sup>1</sup>H (MeOD, 400 MHz,) δ ppm 8,06 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 6,98-7,11 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,34 (s a, 1H), 3,03-3,18 (m, 1H), 2,56-2,77 (m, 3H), 1,87-2,08 (m, 2H), 1,78 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,50 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,11-1,21 (m, 1H), 1,06 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

5 CLEM (IEN) m/z: 429 (M+1)

## Esquema B4

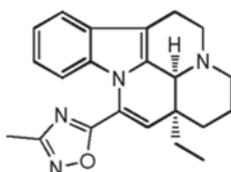


10

## Ejemplo 29

5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol

15



A una solución de ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico (14 g, 43,4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (300 mg, 2,17 mmol) y trietilamina (31 ml, 217 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'- tetrametiluronio (14,6 g, 45,6 mmol) y clorhidrato de N-hidroxiacetamida (5,28 g, 47,8 mmol), respectivamente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, después la mezcla obtenida se filtró y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y los componentes de bajo punto de ebullición se retiraron por destilación. El resto de producto en bruto en N,N-dimetilformamida se calentó directamente a 160 °C con microondas y se hizo reaccionar durante 50 min. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (4,0 g, rendimiento: 25 %).

20

25

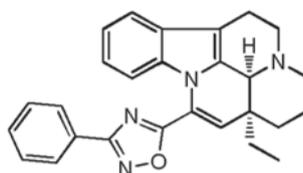
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm 7,46 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,29-3,28 (m, 2H), 2,65-2,63 (m, 2H), 2,55-2,51 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 1H), 1,11-1,10 (m, 1H), 1,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

30

CLEM (IEN) m/z: 361 (M+1)

## Ejemplo 30

35 5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol



40

El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 29.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm 8,19-8,13 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 4H), 7,17- 7,04 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 7,94 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,26 (s a, 1H), 3,43-3,25 (m, 2H), 3,13- 3,00 (m, 1H), 2,71 -2,60 (m, 2H), 2,55 (dd, *J* = 16,21, 2,98 Hz, 1H), 2,06-1,87 (m, 3H), 1,85- 1,68 (m, 1H), 1,62 (d, *J* = 13,45 Hz, 1H), 1,52- 1,38 (m, 1H), 1,17 (td, *J* = 13,67, 3,53 Hz, 1H), 1,04 (t, *J* = 7,50 Hz, 3H).

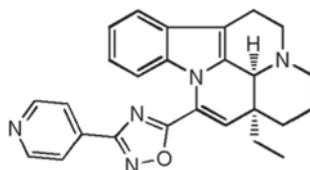
45

CLEM (IEN) m/z: 423 (M+1)

## Ejemplo 31

5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol

50



El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 29.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,83 (d, *J* = 4,02 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 6,02 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,69 (s a, 1H), 3,62 (s a, 1H), 3,22 - 3,06 (m, 2H), 2,89 (d, *J* = 11,04 Hz, 2H), 2,03 (td, *J* = 14,68, 6,78 Hz, 2H), 1,75 (d, *J* = 14,05 Hz, 1H), 1,62 (d, *J* = 13,55 Hz, 1H), 1,23 - 1,32 (m, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H).

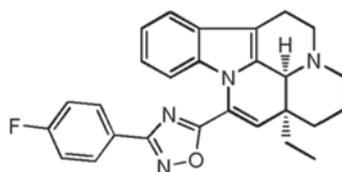
CLEM (IEN) m/z: 424 (M+1)

10

Ejemplo 32

5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

15



El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 29.

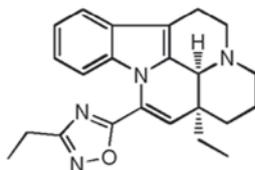
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,16 (d, *J* = 8,71, 5,40 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,50 Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,07 - 7,15 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 7,94 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,26 (s a, 1H), 3,36- 3,43 (m, 1H), 3,26- 3,35 (m, 1H), 3,00 - 3,12 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 6,39 Hz, 2H), 2,52 - 2,59 (m, 1H), 1,91 - 2,03 (m, 2H), 1,71 - 1,81 (m, 1H), 1,62 (d, *J* = 13,67 Hz, 2H), 1,46 (d, *J* = 13,23 Hz, 1H), 1,10 - 1,26 (m, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,39 Hz, 3H).

CLEM (IEN) m/z: 440 (M+1)

25 Ejemplo 33

3-etil-5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol

30



El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 29.

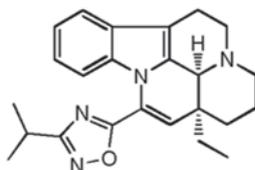
35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,61-7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 6,75-6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,30-3,13 (m, 4H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 1H), 1,36-1,25 (m, 1H), 1,14-1,10 (m, 3H).

35

Ejemplo 34

5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol

40



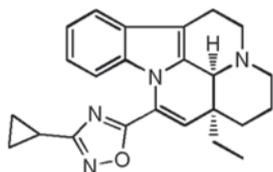
El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 29.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,63-7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 6,74-6,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H),

6,24 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,32-3,20 (m, 5H), 2,07-1,99 (m, 3H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 6H), 1,32-1,30 (m, 1H), 1,16-1,12 (m, 3H).

Ejemplo 35

5 3-Ciclopropil-5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol

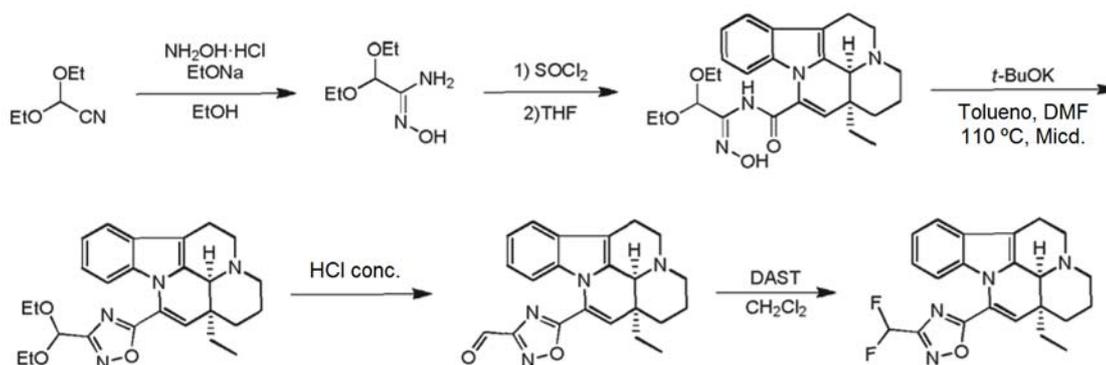


10 El método de preparación del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 29.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,61 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,26- 7,16 (m, 2H), 6,77-6,65 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,12 (s a, 1H), 3,85 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,29 - 3,12 (m, 3H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,12 -1,94 (m, 3H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,58- 0,78 (m, 9H).

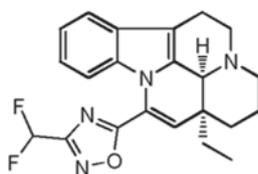
15 CLEM (IEN) m/z: 387 (M+1)

Esquema B5



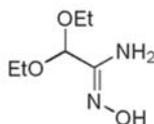
20 Ejemplo 36

25 3-Difluorometil-5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol



Ejemplo 36A

30 2,2-Dietoxi-N'-hidroxiacetamida

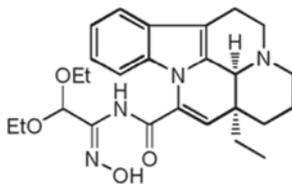


35 Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (2,674 g, 38,76 mmol) y metóxido sódico (2,093 g, 38,76 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 0 °C durante media hora, después se calentó a 25 °C y se agitó durante media hora. Se añadió dietoxiacetonitrilo (1 g, 7,752 mmol), después la mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante una noche. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los

extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para obtener el producto en bruto del compuesto diana (aceite incoloro, 900 mg, rendimiento: 71,6 %).

## Ejemplo 36B

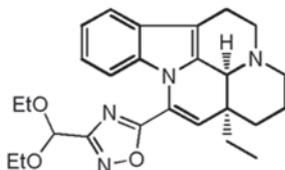
5 (4<sup>1</sup>S,13aS)-N-(2,2-dietoxi-1-(hidroxiimino)etil)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida



10 A una solución de 2,2-dietoxi-N'-hidroxiacetamida (600 mg, 3,529 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió cloruro de (4<sup>1</sup>S, 13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-acilo (1 g, 2,941 mmol, preparado por el método del Ejemplo 21A y el exceso de cloruro de tionilo se retiró por destilación). Tras completarse, el componente de bajo punto de ebullición se retiró por destilación para obtener el producto en bruto del compuesto diana (sólido de color amarillo, 1,6 g, rendimiento: aproximadamente 100 %).  
15 CLEM (IEN) m/z: 467 (M+1)

## Ejemplo 36C

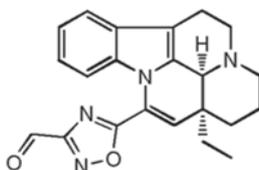
20 3-dietoximetil-5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol



25 Una mezcla de (4<sup>1</sup>S,13aS)-N-(2,2-dietoxi-1-(hidroxiimino)etil)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida (1,2 g, 2,79 mmol) y *tert*-butóxido potásico (469 mg, 4,185 mmol) en N,N-dimetilformamida se calentó a 110 °C durante 2 horas. Según se enfriaba la mezcla, se añadieron 20 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío para obtener el producto en bruto del compuesto diana (sólido de color amarillo, 900 mg, rendimiento: 71,9 %).  
30 CLEM (IEN) m/z: 449 (M+1)

## Ejemplo 36D

35 5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído

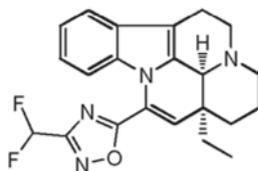


40 A una mezcla de clorhidrato (1,613 g, 44,2 mmol) y agua (0,8 g, 44,2 mmol) se añadió 3-dietoximetil-5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol (200 mg, 0,446 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de completarse (controlado por CLEM, la mezcla se vertió lentamente en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para obtener el producto en  
45 bruto del compuesto diana (sólido de color amarillo, 100 mg, rendimiento: 59,9 %).  
CLEM (IEN) m/z: 393 (M+1)

## Ejemplo 36E

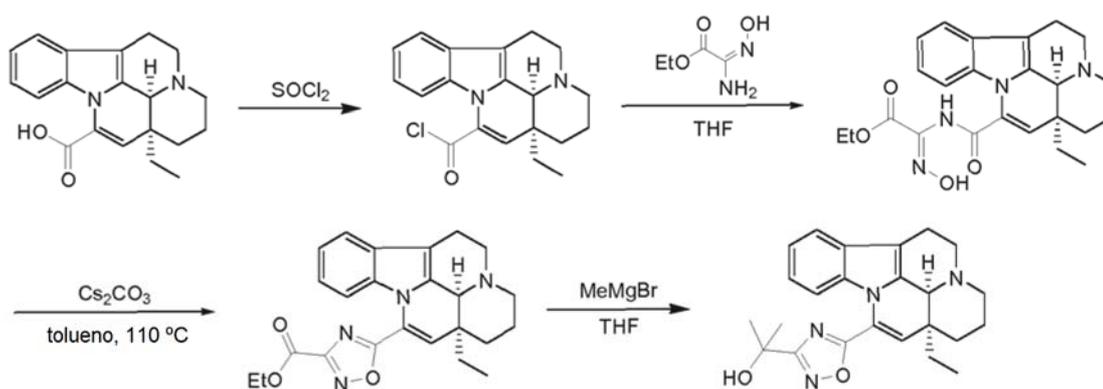
50 3-difluorometil-5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido [3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-

## 1,2,4-oxadiazol



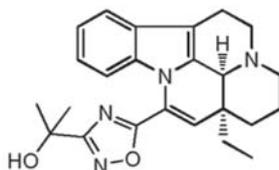
- 5 A una solución de 5-((4<sup>1</sup>S, 13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de] pirido[3,2,1-ij][1,5] naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehído (100 mg, 0,267 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (644,72 mg, 1,070 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, después la mezcla de reacción se calentó a 15 °C y se agitó durante 10 horas. La mezcla se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto en bruto se separó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (15 mg, rendimiento: 14,2 %).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,65-7,63 (m, 1H), 7,25-7,05 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,97-3,85 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 3H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,36-1,35 (m, 2H), 1,17-1,14 (m, 3H).
- 15 CLEM (IEN) m/z: 397 (M+1)

## Esquema B6



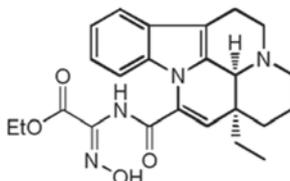
20 Ejemplo 37

25 2-(5-((4<sup>1</sup>S, 13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-propan-2-ol



## Ejemplo 37A

- 30 Ácido etil-2-(5-((4<sup>1</sup>S, 13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij] [1,5]naftiridin-12-carboxílico (2,0 g, 6,20 mmol) y cloruro de tionilo (10,0 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y se concentró a



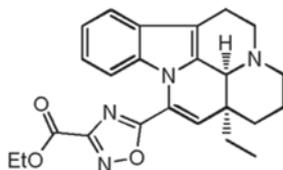
- 35 Una mezcla de ácido (4<sup>1</sup>S, 13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de] pirido [3,2,1-ij] [1,5]naftiridin-12-carboxílico (2,0 g, 6,20 mmol) y cloruro de tionilo (10,0 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y se concentró a

presión reducida para obtener el producto en bruto. Al producto en bruto disuelto en diclorometano (30 ml) se añadió una solución de ácido etil-2-amino-2-(hidroxiimino)acético (1,0 g, 7,58 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Tras completarse, la mezcla se concentró para obtener el compuesto diana (sólido de color amarillo, 2,71 g, rendimiento: 100 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm 7,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 5,05 (s a, 1H), 4,33 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,25-2,94 (m, 4H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,76 (td, *J* = 3,3, 6,5 Hz, 3H), 1,63 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,03 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).  
CLEM (IEN) m/z: 437 (M+1)

10 Ejemplo 37B

5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-Etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

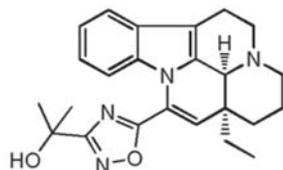


15 A una solución de ácido etil-2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de] pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-formilamino)-2-(hidroxiimino)acético (2,71 g, 6,2 mmol) en tolueno (250 ml) se añadió carbonato de cesio (4,03 g, 12,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. Tras completarse, el tolueno se concentró, después se añadió agua (100 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con 200 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El producto en bruto se separó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (sólido de color amarillo, 400 mg, rendimiento: 15 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,53 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,10 (td, *J* = 7,8, 15,9 Hz, 1H), 2,70-2,58 (m, 3H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,51 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,46 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,12-1,03 (m, 4H).  
CLEM (IEN) m/z: 419 (M+1)

30 Ejemplo 37C

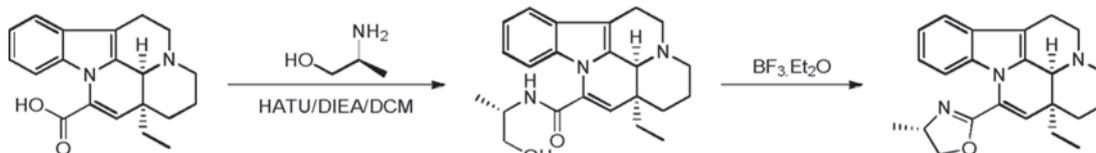
2-5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-propan-2-ol



35 Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3 M, 0,5 ml, 1,5 mmol) a una solución de 5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Tras completarse, se añadieron 10 ml de agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El producto en bruto se separó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (30 mg, rendimiento: 15,4 %).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,20-7,00 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,77-2,52 (m, 3H), 2,13-1,87 (m, 2H), 1,85-1,61 (m, 9H), 1,51 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,18-1,10 (m, 1H), 1,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).  
CLEM (IEN) m/z: 405 (M+1)

Esquema B7

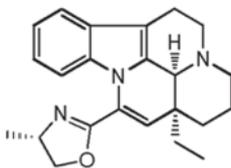


50

## Ejemplo 38

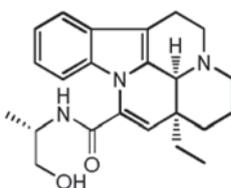
(S)-2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5] naftiridin-12-il)-4- metil-4,5-dihidrooxazol

5



## Ejemplo 38A

10 (4<sup>1</sup>S, 13aS)-13a-etil-N-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1 -de]pirido[3,2,1 -ij][1,5] naftiridin-12-carboxamida



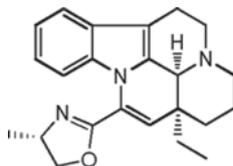
15 A una solución de ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido [2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico (500 mg, 1,552 mmol) en diclorometano (7,8 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (707,7 mg, 1,862 mmol) y diisopropiletilamina (240,25 mg, 1,862 mmol), la mezcla se agitó durante 1 hora, después se añadió L-aminopropanol (233,01 mg, 3,104 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Después de disolución con agua, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano / metanol(20/1 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (570 mg, rendimiento: 96 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94-1,07 (m, 4H), 1,29 (d, J = 7,03Hz, 3H), 1,36-1,57 (m, 3H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,81-2,00 (m, 2H), 2,52 (d, J = 14,05Hz, 1H), 2,58-2,71 (m, 2H), 2,96-3,10 (m, 1H), 3,19-3,30 (m, 1H), 3,31-3,41 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,80 (d, J = 10,54Hz, 1H), 4,18 (s a, 1H), 4,30 (s a, 1H), 5,72 (s, 1H), 6,26 (s a, 1H), 7,08-7,20 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,03Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,53 Hz, 1H).

25

## Ejemplo 38B

30 (S)-2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5] naftiridin-12-il)-4- metil-4,5-dihidrooxazol

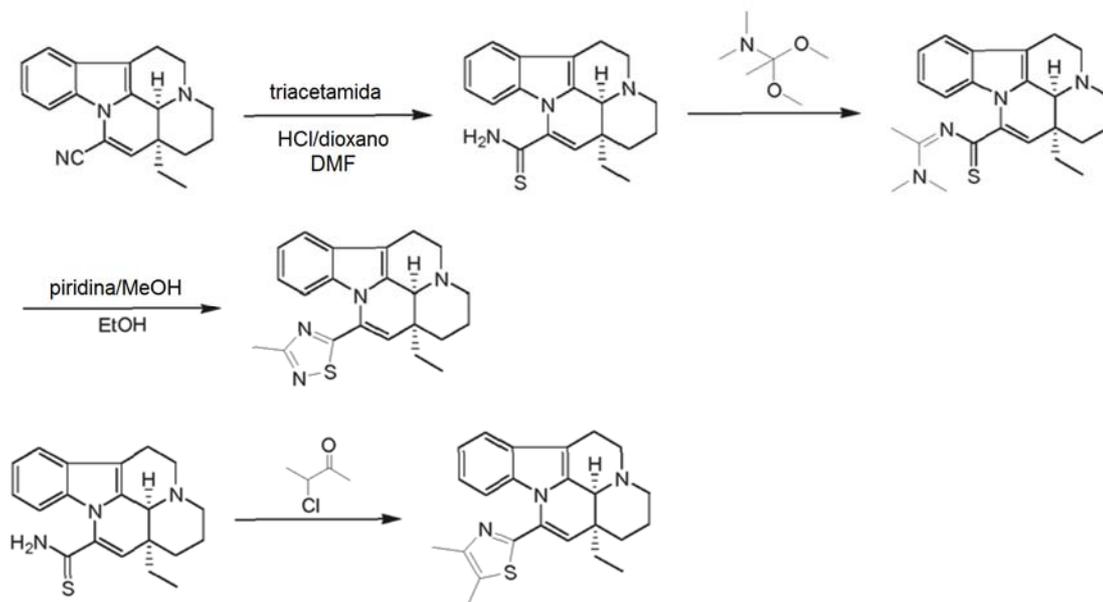


35 Una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro -1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-formamida (200 mg, 0,527 mmol) en dietileterato trifluoruro de boro se calentó a 120 °C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera de nitrógeno. Tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 8 con solución de hidróxido sódico. La mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (sólido de color blanco, 60 mg, rendimiento: 31 %).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,42 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,03Hz, 1H), 7,03-7,16 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,54-4,67 (m, 1H), 4,43 (dt, J = 9,16, 6,71 Hz, 1H), 4,06-4,21 (m, 2H), 3,12-3,31 (m, 2H), 2,88-3,05 (m, 1H), 2,41-2,63 (m, 3H), 1,77-1,97 (m, 2H), 1,58-1,75 (m, 1H), 1,52 (d, J = 13,55Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,53Hz, 4H), 0,86-1,08 (m, 4H).

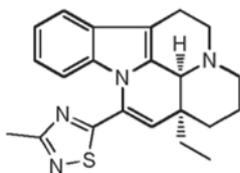
45

## Esquema B8



## 5 Ejemplo 39

5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol

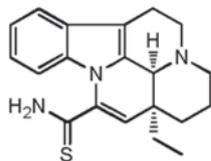


10

## Ejemplo 39A

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-tioamida

15



20

A una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido [3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carbonitrilo (2 g, 6,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió etilsulfamida (1,48 g, 19,8 mmol) y ácido clorhídrico 4 mol/l en 1,4-dioxano (8 ml, 33 mmol), respectivamente, y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se ajustó a neutra con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano / tetrahidrofurano (20/1 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (sólido de color amarillo, 580 mg, rendimiento: 26 %).

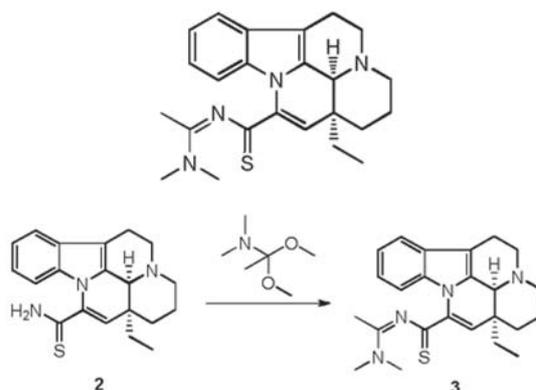
25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,93-1,05 (m, 4H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,55 (d, J = 13,80Hz, 1H), 1,63-1,76 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,47-2,64 (m, 3H), 2,99-3,08 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,32-3,40 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 6,12 (s a, 1H), 7,08 (s a, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,90 (s a, 1H).

30

## Ejemplo 39B

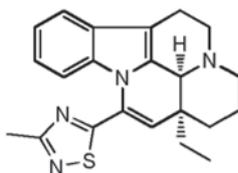
(4<sup>1</sup>S,13aS)-N-(1-(dimetilamino)etilideno)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-tioamida



Una mezcla de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido [3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-tioamida (560 mg, 1,7 mmol) y N,N-dimetilacetamida dimetil acetal (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano /tetrahidrofurano (10/1 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (sólido de color naranja, 800 mg, producto en bruto).  
CLEM (IEN) m/z: 407 (M+1)

#### 10 Ejemplo 39C

5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol

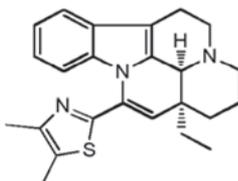


A una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-N-(1-(dimetilamino)etilideno)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-tioamida (400 mg, 0,98 mmol) en etanol / metanol (12 ml/6 ml) se añadió ácido hidroxilamin-O-sulfónico (156 mg, 1,4 mmol) y piridina (311 mg, 3,9 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. Tras completarse, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (100 mg, rendimiento: 27 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 1,29-1,39 (m, 1H), 1,68-1,86 (m, 2H), 2,21-2,35 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,98-3,22 (m, 3H), 3,36 (d, J = 6,78Hz, 1H), 3,63-3,87 (m, 2H), 4,80 (s a, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,28Hz, 1H), 7,09-7,17 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,53 (d, J = 7,78Hz, 1H).

#### Ejemplo 40

2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4,5- dimetiltiazol

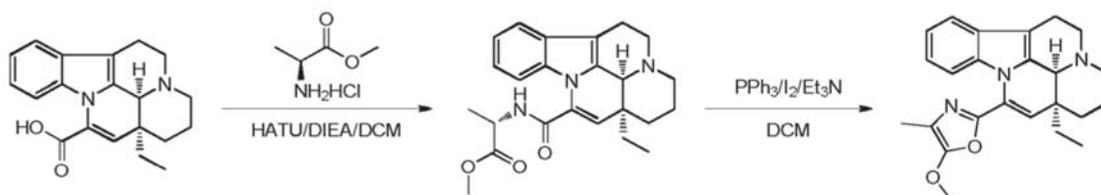


Se empaquetaron (4<sup>1</sup>S,13aS)-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-tioamida (200 mg, 0,59 mmol) y 3-cloro-2-butanona (9,47 g, 88,89 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y se hicieron reaccionar a 130 °C durante 20 horas. Después de enfriar a 20 °C, se añadieron 10 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (40 mg, rendimiento: 15,84 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,37 (d, J = 8,3Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,16 (s a, 1H), 3,96-3,80 (m, 2H), 3,33-3,12 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,09-1,91 (m, 3H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,38-1,28 (m, 1H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

CLEM (IEN) m/z: 390 (M+1)

## Esquema B9

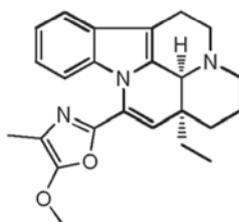


5

## Ejemplo 41

2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-5-metoxi-4-metiloxazol

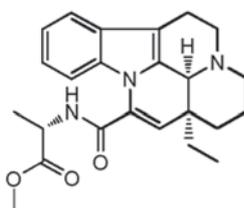
10



## Ejemplo 41A

15 (S)-metil-2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo formilamino)propionato de etilo

[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-



20 A una solución de ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido [2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico (500 mg, 1,552 mmol) en diclorometano (7,7 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (707,7 mg, 1,862 mmol) y diisopropiletilamina (600,6 mg, 4,656 mmol), la mezcla se agitó durante 1 hora, después se añadió clorhidrato de éster metílico de (S)-alanina (431,6 mg, 3,104 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Después de disolución con agua, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano / metanol(20/1 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (sólido de color blanco, 600 mg, rendimiento: 95 %).

25

25 diclorometano. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano / metanol(20/1 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (sólido de color blanco, 600 mg, rendimiento: 95 %).

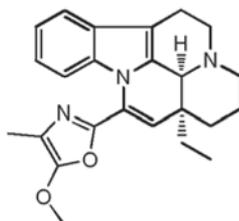
30 CLEM (IEN) m/z: 408 (M+1)

30

## Ejemplo 41B

35 2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-5-metoxi-4-metiloxazol

35

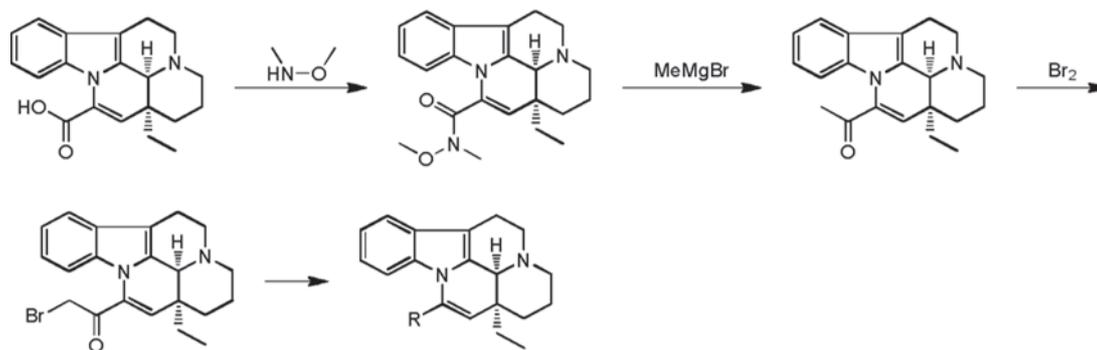


Se añadió gota a gota trietilamina (397,31 mg, 3,93 mmol) a una solución de trifetilfosfina (514,93 mg, 1,96 mmol) y yodo (498,28 mg, 1,96 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml), la mezcla se volvió gradualmente de color rojo oscuro

después de agitar durante aproximadamente 10 minutos, se añadió una solución de (S)-metil-2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-formilamino)propionato de etilo (200 mg, 0,49 mmol) en diclorometano (2,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas hasta que la reacción se completó (controlado por cromatografía de capa fina). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo / tetrahidrofurano (5/1 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (40 mg, rendimiento: 20,9 %).

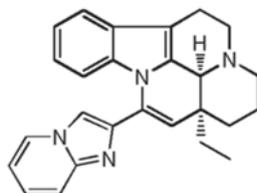
RMN 1H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,13 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,22-1,35 (m, 1H), 1,79 (s a, 2H), 1,88-2,09 (m, 3H), 2,11-2,16 (s, 3H), 3,10-3,32 (m, 4H), 3,76-4,01 (m, 5H), 5,13 (s a, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 5,77, 2,76 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 5,52, 2,51 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 5,02 Hz, 1H).

Esquema B10



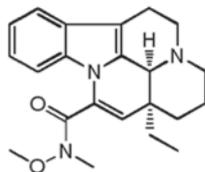
## Ejemplo 42

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-12-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridina



## Ejemplo 42A

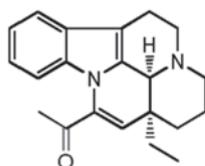
(4<sup>1</sup>S, 13aS)-13a-etil-N-metoxi-N-metil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1 -de]pirido[3,2,1 -ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida



A una solución de ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido [2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico (18 g, 56 mmol) en N,N-dimetilformamida se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (11,3 g, 112 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (22 g, 56 mmol) y trietilamina (10,6 g, 112 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una noche. Después de disolución con agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto diana (sólido, 18 g, rendimiento: 90 %). CLEM (IEN) m/z: 366 (M+1)

## Ejemplo 42B

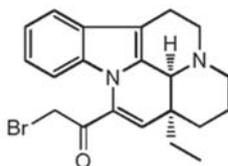
1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-etanona



5 Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (50 ml, 150 mmol) a una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-metoxi-N-metil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido [3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida (17 g, 49 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml) a 0 °C y posteriormente la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla se vertió en una solución de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto diana (sólido, 11 g, rendimiento: 70,5 %).  
CLEM (IEN) m/z: 321 (M+1)

#### 10 Ejemplo 42C

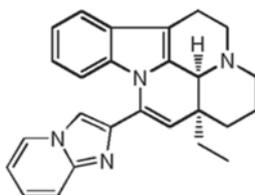
2-Bromo-1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-etanona



15 A una solución de 1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-etanona (7 g, 21,8 mmol) en diclorometano se añadió en porciones bromo líquido (3,47 g, 21,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto diana en bruto (5 g, rendimiento: 57,6 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

#### Ejemplo 42D

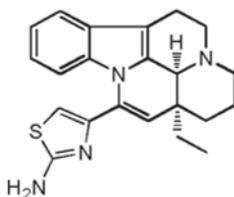
25 (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-12-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridina



30 Una mezcla de 2-bromo-1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-etanona (400 mg, 1 mmol) y 2-aminopiridina (92 mg, 1 mmol) en etanol (3 ml) se calentó a 70 °C y se hizo reaccionar durante 8 horas. El sólido resultante se retiró por filtración, se añadió acetato de etilo y el compuesto diana (100 mg, rendimiento: 25,3 %) se aisló por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento.  
35 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ ppm 8,11 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,5Hz, 1H), 6,95-6,80 (m, 3H), 6,64 (d, J = 8,4Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,48-3,27 (m, 2H), 3,15-3,01 (m, 1H), 2,76-2,53 (m,3H), 2,02-1,86 (m, 2H), 1,60 (d, J = 13,7Hz, 1H), 1,43 (d, J = 13,2Hz, 1H), 1,29-1,15 (m, 1H), 1,01 (t, J = 7,5Hz, 3H).  
CLEM (IEN) m/z: 395 (M+1)

#### 40 Ejemplo 43

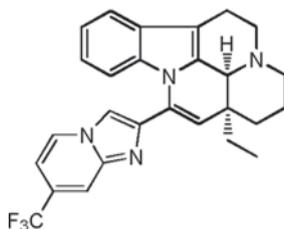
4-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-tiazol-2-amina



- 5 Una mezcla de 2-bromo-1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de] pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-etanona (400 mg, 1 mmol) y tiourea (92 mg, 1 mmol) en etanol (3 ml) se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos se concentraron y después el producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (10 mg, rendimiento: 50 %).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ ppm 7,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,10-6,96 (m, 2H), 6,70-6,55 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,23 (s a, 1H), 3,42-3,21 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,70-2,45 (m, 3H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,58-1,34 (m, 2H), 1,18-0,90 (m, 3H).
- CLEM (IEN) m/z: 377 (M+1)

## Ejemplo 44

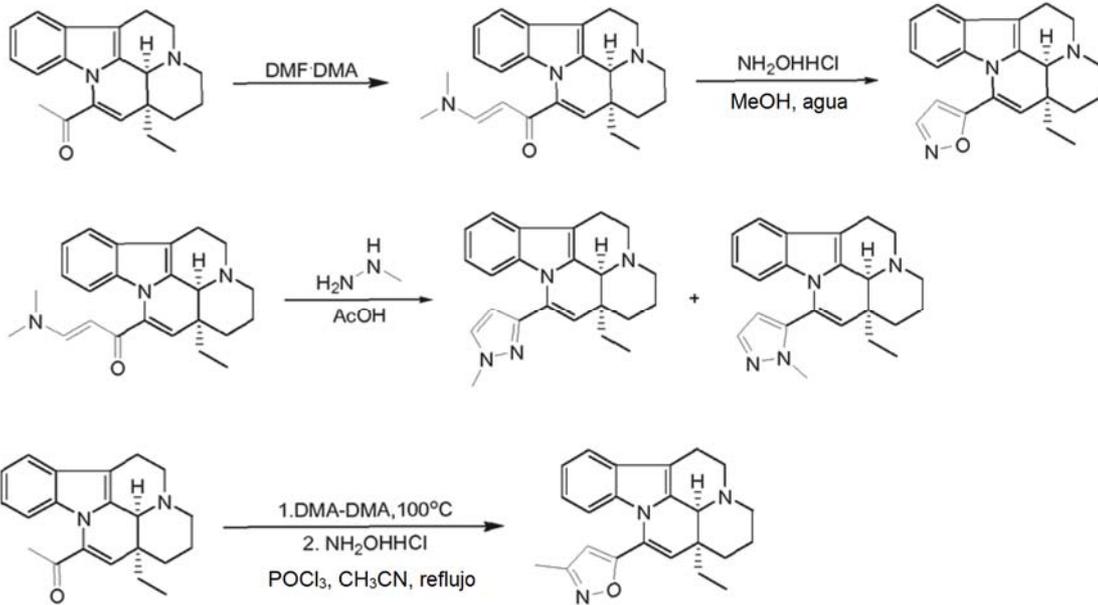
- 15 (4<sup>1</sup>S, 13aS)-13a-etil-12-(7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de] pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridina



- 20 Una mezcla de 2-bromo-1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-etanona (400 mg, 1 mmol) y 2-amino-4-trifluorometilpiridina (162 mg, 1 mmol) en etanol (3 ml) se calentó a reflujo y se hizo reaccionar durante 12 horas. Después, la mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (100 mg, rendimiento: 22 %).
- 25 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ ppm 8,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,10-6,99 (m, 2H), 6,93 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,31 (s a, 1H), 3,50-3,28 (m, 2H), 3,17-3,00 (m, 1H), 2,79-2,52 (m, 3H), 2,06-1,72 (m, 4H), 1,49-1,35 (m, 1H), 1,30-1,13 (m, 1H), 1,02 (t, *J* = 7,3Hz, 3H).
- CLEM (IEN) m/z: 463 (M+1)

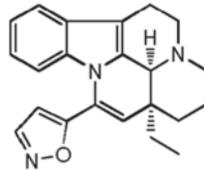
30

Esquema B11



5 Ejemplo 45

5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)isoxazol

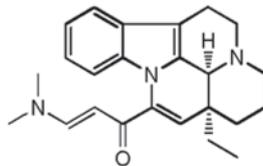


10

Ejemplo 45A

(*E*)-3-(dimetilamino)-1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)prop-2-en-1-ona

15



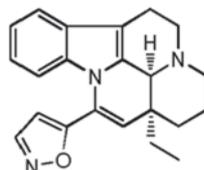
20

Una mezcla de 1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-etanona (800 mg, 2,5 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (8 ml) se calentó a reflujo y se hizo reaccionar hasta que el material de partida desapareció. El compuesto diana (700 mg, rendimiento: 74,7 %) se obtuvo para la siguiente etapa disminuyendo la temperatura y concentrando a presión reducida.  
CLEM (IEN) m/z: 376 (M+1)

Ejemplo 45B

25

5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)isoxazol



A una solución de (*E*)-3-(dimetilamino)-1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)prop-2-en-1-ona (350 mg, 0,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (100 mg, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C mediante microondas y se hizo reaccionar durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (60 mg, rendimiento: 18,7 %).

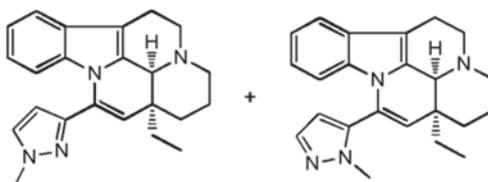
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ ppm 8,53 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15-6,96 (m, 3H), 6,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,07 (s a, 1H), 2,70 (s a, 1H), 2,05 - 1,84 (m, 2H), 1,48 (s a, 1H), 1,30 - 1,12 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

CLEM (IEN) m/z: 346 (M+1)

#### Ejemplo 46

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-12-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridina, y

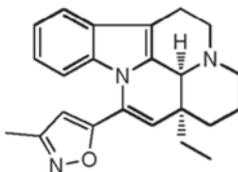
(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-12-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridina



A una solución de (*E*)-3-(dimetilamino)-1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)prop-2-en-1-ona (200 mg, 0,53 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió metilhidrazina (46 mg, 1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, después se vertió en agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía de fluidos supercríticos para separar y obtener los dos compuestos diana: (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-12-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridina (20 mg, rendimiento: 10,5 %) (RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ ppm 7,51 -7,41 (m, 2H), 7,10-6,91 (m, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,53 - 3,28 (m, 2H), 3,08 (t, *J* = 15,8 Hz, 1H), 2,84 - 2,55 (m, 3H), 1,95 (s a, 2H), 1,61 (d, *J* = 13,1 Hz, 5H), 1,45 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,34-1,11 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), CLEM (IEN) m/z: 359 (M+1)) y (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-12-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridina (30 mg, rendimiento: 15,8 %) (RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ ppm 7,61 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,11 -6,87 (m, 2H), 6,41 (s a, 1H), 5,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,20 (s a, 1H), 4,37 (s a, 1H), 3,72 - 3,27 (m, 5H), 3,14 - 3,00 (m, 1H), 2,84-2,48 (m, 3H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 1,86 (dd, *J* = 6,8, 13,8 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* = 12,5 Hz, 5H), 1,35-1,15 (m, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), CLEM (IEN) m/z: 359 (M+1)).

#### Ejemplo 47

5-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-3-metilisoxazol

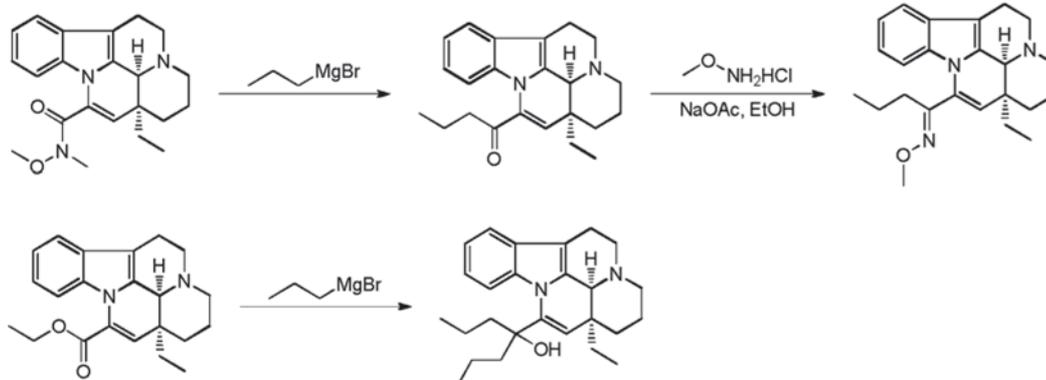


Una solución de 1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido [3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-etanona (80 mg, 0,25 mmol) en 2 ml de N,N-dimetilacetamida dimetil acetal se calentó a reflujo durante 2 horas. Los componentes de bajo punto de ebullición se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en 5 ml de acetonitrilo. Después, se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (20 mg, 0,3 mmol) y oxocloruro de fósforo (100 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se vertió en una solución de bicarbonato sódico, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08-6,91 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,21 (s a, 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 2H), 3,07-2,91 (m, 1H), 2,65-2,44 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,03 (s, 4H), 1,58-1,34 (m, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H).

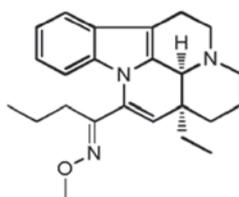
CLEM (IEN) m/z: 360 (M+1)

Esquema B12



5 Ejemplo 47

1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)butan-1-ona-O-metiloxima

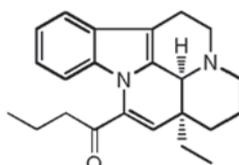


10

Ejemplo 48A

1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)butan-1-ona

15



Se añadió lentamente, gota a gota, bromuro de n-propilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 0,825 ml, 1,65 mmol) a una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-metoxil-N-metil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida (200 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, después la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas más en esta condición. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con 40 ml de acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana.

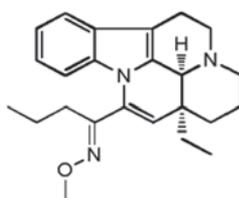
20

25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,52 - 7,61 (m, 1H), 7,16 - 7,28 (m, 2H), 7,00 - 7,06 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,58 - 3,77 (m, 2H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,11 -3,23 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 1H), 2,84-2,96 (m, 2H), 2,01 -2,15 (m, 1H), 1,94 (dt, J = 14,68, 7,47 Hz, 2H), 1,70 - 1,88 (m, 4H), 1,03- 1,24 (m, 7H).  
CLEM (IEN) m/z: 349 (M+1)

30 Ejemplo 48B

1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)butan-1-ona-O-metiloxima



35

Una mezcla de 1-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido [3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)butan-1-ona (200 mg, 0,55 mmol), clorhidrato de metoxilamina (455 mg, 5,5 mmol), acetato sódico (445 mg, 5,5 mmol) y etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con 40 ml de diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento y cromatografía de fluidos supercríticos para obtener el compuesto diana.

Cromatografía de fluidos supercríticos:

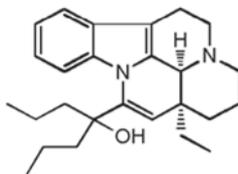
"columna: Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm D.I., 5 um; fase móvil: isopropanol (0,05 % de DEA), CO<sub>2</sub> 5 % ~ 40 %; caudal: 2,35 ml/min; longitud de onda: 220 nm"

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,55 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 7,11 - 7,24 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,64-3,79 (m, 2H), 2,95-3,25 (m, 5H), 2,23 (s, 1H), 1,97- 2,12 (m, 2H), 1,77- 1,97 (m, 2H), 1,67 (d, J = 11,04 Hz, 2H), 1,51 (dt, J = 15,18, 7,72 Hz, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,17-1,33 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,53 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,28 Hz, 3H).

CLEM (IEN) m/z: 378 (M+1)

Ejemplo 49

4-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il) heptan-4-ol

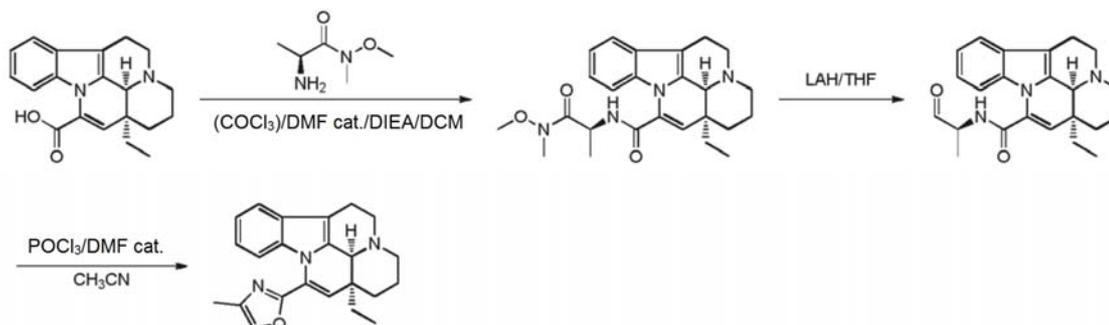


Se añadió lentamente, gota a gota, bromuro de n-propilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 2,14 ml, 4,29 mmol) a una solución de vinpocetina (300 mg, 0,86 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, después la mezcla se agitó durante 4 horas más en dichas condiciones. Se añadió una solución de cloruro de amonio (20 ml) en la mezcla, y la mezcla se extrajo con 40 ml de acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,51 - 8,63 (m, 1H), 7,34 - 7,44 (m, 1H), 7,00 - 7,14 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,09 (s a, 1H), 3,20 - 3,31 (m, 2H), 2,99 - 3,13 (m, 1H), 2,52 - 2,71 (m, 3H), 1,95 (s a, 4H), 1,43 (s a, 8H), 0,96 - 1,14 (m, 8H), 0,72 (t, J = 7,28 Hz, 3H).

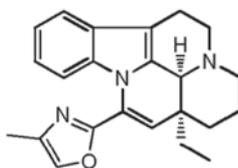
CLEM (IEN) m/z: 393 (M+1)

Esquema B13



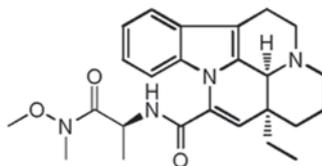
Ejemplo 50

2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-haxahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol



Ejemplo 50A

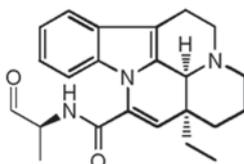
(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-((S)-1-(metoxil(metil)amino)-)-1-oxopropan-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida



5 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (590,98 mg, 4,656 mmol) a una solución de ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico (500 mg, 1,552 mmol) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida (0,075 ml) en diclorometano anhidro (7,5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora más. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto resultante se disolvió inmediatamente en diclorometano (7,5 ml). Después, se añadieron diisopropilamina (600,61 mg, 4,656 mmol) y (S)-2-amino-N-metoxi-N-metilpropanamida (307,5 mg, 2,328 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano / metanol (20/1 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (sólido de color blanco, 460 mg, rendimiento: 68 %). CLEM (IEN) m/z: 437 (M+1)

Ejemplo 50B

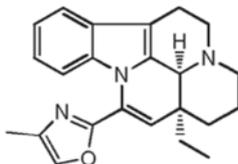
20 (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-((S)-1-oxopropan-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida



25 A una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-((S)-1-(metoxil(metil)amino)-)-1-oxopropan-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida en tetrahidrofurano se añadió hidruro de litio y aluminio (32,66 mg, 0,86 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, después el baño de hielo seco-acetona se reemplazó por un baño de hielo, la temperatura de reacción se aumentó a 0 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 20 minutos, la temperatura de reacción se disminuyó de nuevo a -78 °C, después la reacción se interrumpió rápidamente añadiendo una solución de bisulfato potásico. Después de aumentar la temperatura de la mezcla a temperatura ambiente, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se retiró para obtener el compuesto diana en bruto (para la siguiente etapa, 190 mg, rendimiento: 88 %). CLEM (IEN) m/z: 378 (M+1)

35 Ejemplo 50C

2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol

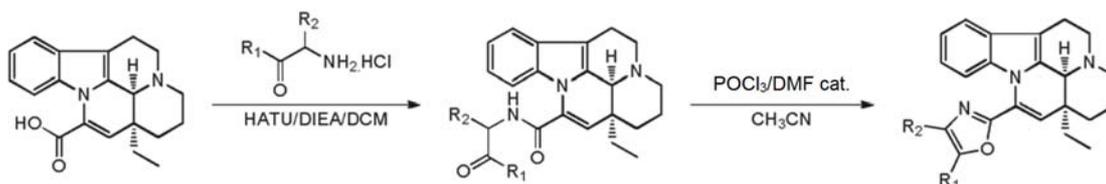


40 A una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-((S)-1-oxopropan-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida (190 mg, 0,504 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) se añadió una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida (0,025 ml) y oxicluro de fósforo (386,59 mg, 2,518 mmol), después la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Tras completarse, la solución de reacción se vertió en una solución de carbonato sódico y el pH se ajustó a 8, después la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (30 mg, rendimiento: 32 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,13 (t, J = 6,27 Hz, 3H), 1,24 - 1,47 (m, 2H), 1,70 - 1,86 (m, 2H), 1,91 - 2,14

(m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 3,11 -3,22 (m, 1H), 3,78 -3,96 (m, 2H), 5,14 (s a, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,45 (d,  $J = 8,03$  Hz, 1H), 7,08 - 7,24 (m, 2H), 7,60 (d,  $J = 7,03$  Hz, 1H), 7,87 (s, 1H).  
 CLEM (IEN) m/z: 360 (M+1)

5

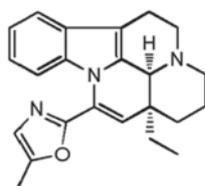
Esquema B14



Ejemplo 51

10

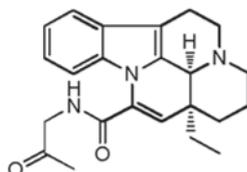
2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-5-metiloxazol



15

Ejemplo 51A

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-(2-oxopropil)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida



20

A una solución de ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido [3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico (200 mg, 0,621 mmol) en diclorometano (3,1 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (283,08 mg, 0,745 mmol) y diisopropiletamina (240,25 mg, 1,862 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, se añadió clorhidrato de aminopropanona (135,37 mg, 1,242 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas más. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (20/1 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (sólido de color blanco, 210 mg, rendimiento: 89 %).

25

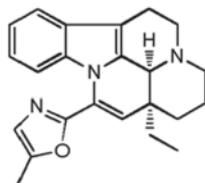
30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,98 - 1,15 (m, 4H), 1,50 - 1,55 (m, 1H), 1,59 (d,  $J = 13,55$  Hz, 1H), 1,81-2,11 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,62 - 2,93 (m, 3H), 3,00 - 3,15 (m, 1H), 3,31 - 3,43 (m, 1H), 3,44 - 3,56 (m, 1H), 4,27 - 4,40 (m, 2H), 4,43 - 4,54 (m, 1H), 5,69 - 5,75 (m, 1H), 6,78 (s a, 1H), 7,16 (quint.,  $J = 6,71$  Hz, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,47 (d,  $J = 7,03$  Hz, 1H).

35

Ejemplo 51B

2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-5-metiloxazol



40

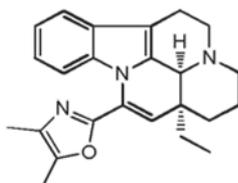
A una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-(2-oxopropil)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida (210 mg, 0,557 mmol) en acetonitrilo anhidro (2,8 ml) se añadió una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida (0,028 ml) y oxiclورو de fósforo (854,56 mg, 5,567 mmol), después la mezcla de reacción

se calentó a 90 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Tras completarse, la solución de reacción se vertió en una solución de carbonato sódico y el pH se ajustó a 8, después la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener

5 el compuesto diana (50 mg, rendimiento: 25 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,12 (t, *J* = 6,78 Hz, 3H), 1,23 - 1,36 (m, 1H), 1,79 (t, *J* = 12,55 Hz, 2H), 1,90-2,12 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,12 (d, *J* = 16,06 Hz, 1H), 3,25 (d, *J* = 12,05 Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,75-4,00 (m, 2H), 5,14 (s a, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,05 - 7,26 (m, 3H), 7,60 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H).

10 Ejemplo 52

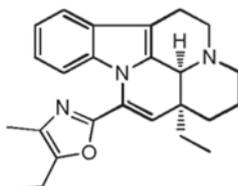
2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4,5-dimetiloxazol



15 El proceso del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 51.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,09 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H), 1,24 (td, *J* = 13,93, 3,26 Hz, 1H), 1,63 (d, *J* = 14,56 Hz, 1H), 1,73 (d, *J* = 14,05 Hz, 1H), 2,08 - 2,26 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,90- 3,07 (m, 2H), 3,08- 3,20 (m, 1H), 3,26 (d, *J* = 11,04 Hz, 1H), 3,64 (td, *J* = 12,67, 5,77 Hz, 1H), 3,73-3,84 (m, 1H), 4,73 (s a, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,56 - 6,64 (m, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 7,46 - 7,55 (m, 1H).

20 Ejemplo 53

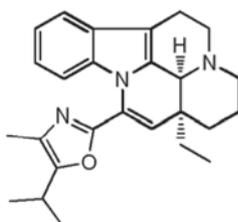
25 5-etil-2-((4<sup>1</sup>S, 13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][ 1,5]naftiridin-12-il)- 4-metiloxazol



30 El proceso del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 51.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H), 1,17-1,34 (m, 4H), 1,60-1,81 (m, 2H), 2,14 - 2,38 (m, 6H), 2,58- 2,78 (m, 2H), 2,91 - 3,22 (m, 3H), 3,31 (d, *J* = 10,04 Hz, 1H), 3,65 (s a, 1H), 3,80 (d, *J* = 11,04 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,17 (quint., *J* = 7,03 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 13,07 (s a, 1H).

35 Ejemplo 54

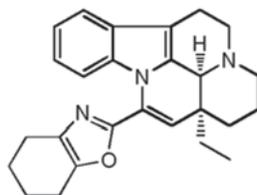
2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-5-isopropil-4-metiloxazol



40 El proceso del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 51.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12 (t, *J* = 7,03 Hz, 3H), 1,18- 1,35 (m, 7H), 1,66 (d, *J* = 14,05 Hz, 1H), 1,79 (d, *J* = 14,05 Hz, 1H), 2,13-2,38 (m, 6H), 2,94 - 3,23 (m, 4H), 3,32 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 3,66 (s a, 1H), 3,80 (d, *J* = 10,54 Hz, 1H), 4,78 (s a, 1H), 5,91 (s, 1H), 6,43 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,10 - 7,24 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H).

45 Ejemplo 55

2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]oxazol



5

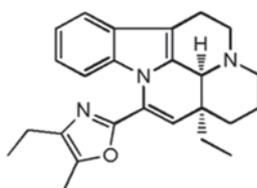
El proceso del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 51.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,52 (dd, *J* = 6,27, 2,76 Hz, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 2H), 6,65 - 6,76 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,77 (s a, 1H), 3,81 (d, *J* = 11,29 Hz, 1H), 3,33 (d, *J* = 9,79 Hz, 1H), 3,15 (s a, 1H), 3,02 (d, *J* = 10,54 Hz, 1H), 2,58 - 2,77 (m, 4H), 2,17-2,39 (m, 4H), 1,87 - 2,05 (m, 4H), 1,80 (d, *J* = 14,05 Hz, 1H), 1,68 (d, *J* = 14,31 Hz, 1H), 1,21 - 1,38 (m, 1H), 1,13 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H).

10

Ejemplo 56

15 4-etil-2-((4<sup>1</sup>S, 13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][ 1,5]naftiridin-12-il)-5-metiloxazol

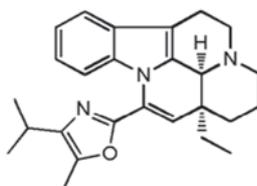


20 El proceso del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 51.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,06 - 1,17 (m, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,53 Hz, 4H), 1,70 - 1,84 (m, 2H), 1,91 - 2,15 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,54 - 2,65 (m, 2H), 3,09 - 3,30 (m, 3H), 3,76 - 3,96 (m, 2H), 5,12 (s a, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,54 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 7,16 (quint., *J* = 7,03 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H).

25 Ejemplo 57

2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-isopropil-5-metiloxazol

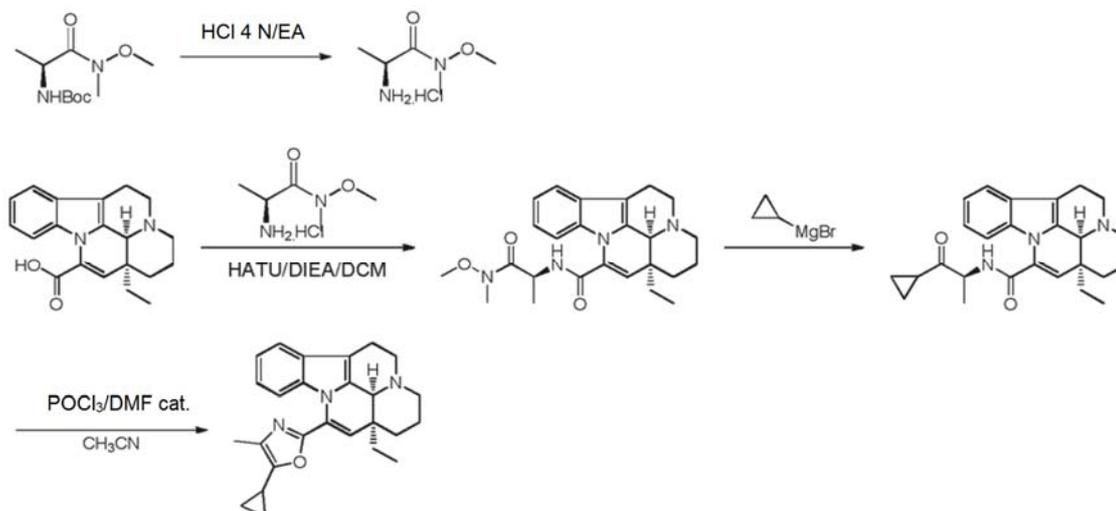


30

El proceso del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 51.

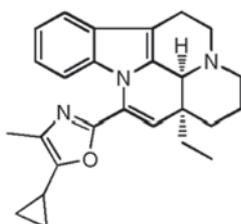
35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,13 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H), 1,29 (dd, *J* = 9,91, 6,90 Hz, 7H), 1,70- 1,83 (m, 2H), 1,92 - 2,14 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,96 - 3,07 (m, 1H), 3,10 - 3,35 (m, 5H), 3,74 - 3,96 (m, 2H), 5,12 (s a, 1H), 5,84 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,09 - 7,21 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H).

Esquema B15



5 Ejemplo 58

5-ciclopropil-2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3, 2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol

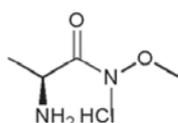


10

Ejemplo 58A

clorhidrato de (S)-2-amino-N-metoxi-N-metilpropanamida

15



Se disolvió (1-(metoxil(metil)amino)-1-oxopropil-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (20,0 g, 106,82 mmol) en clorhidrato de acetato de etilo 4 M (100 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. El compuesto diana (12,0 g, rendimiento: 90,9 %) se obtuvo retirando los componentes de bajo punto de ebullición.

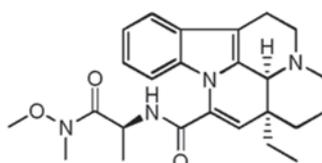
20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,54 -1,71 (m, 3H), 3,23 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,93 - 4,28 (m, 2H), 4,53 (s a, 1H), 8,39 (s a, 3H).

Ejemplo 58B

25

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-((S)-1-(metoxil(metil)amino)-)-1-oxopropil-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida



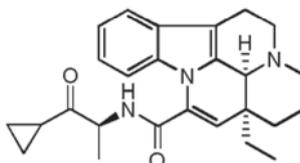
30

A una solución de ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido [3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico (5,0 mg, 15,51 mmol) en diclorometano (80 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-

il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (7,08 g, 18,61 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,01 g, 23,26 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (4,01 g, 31,02 mmol) y clorhidrato de (S)-2-amino-N-metoxi-N-metilpropionamida (2,11 g, 17,06 mmol) y la mezcla se agitó durante 14 horas más. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (20/1 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (goma de color amarillo claro, 5,5 g, rendimiento: 90,58 %). CLEM (IEN) m/z: 437 (M+1)

#### 10 Ejemplo 58C

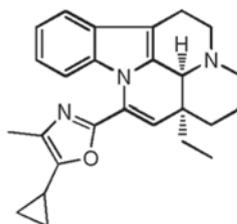
(41S,13aS)-N-((S)-1-ciclopropil-1-oxopropil-2-il)-13a-etil-2,3,4,1,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida



Se añadió directamente, gota a gota, bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M, 307,8 ml, 153,9 mmol) a la (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-((S)-1-(metoxil(metil)amino)-1-oxopropil-2-il)-2,3,4,1,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida sólida (2,24 g, 5,13 mmol) a 0 °C durante un periodo de más de 60 minutos. Tras completarse, la mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 18 horas más. Después, la temperatura de reacción se disminuyó a 0 °C y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano / metanol (20/1 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (goma de color amarillo claro, 1,7 g, rendimiento: 79,37 %). CLEM (IEN) m/z: 418 (M+1)

#### Ejemplo 58D

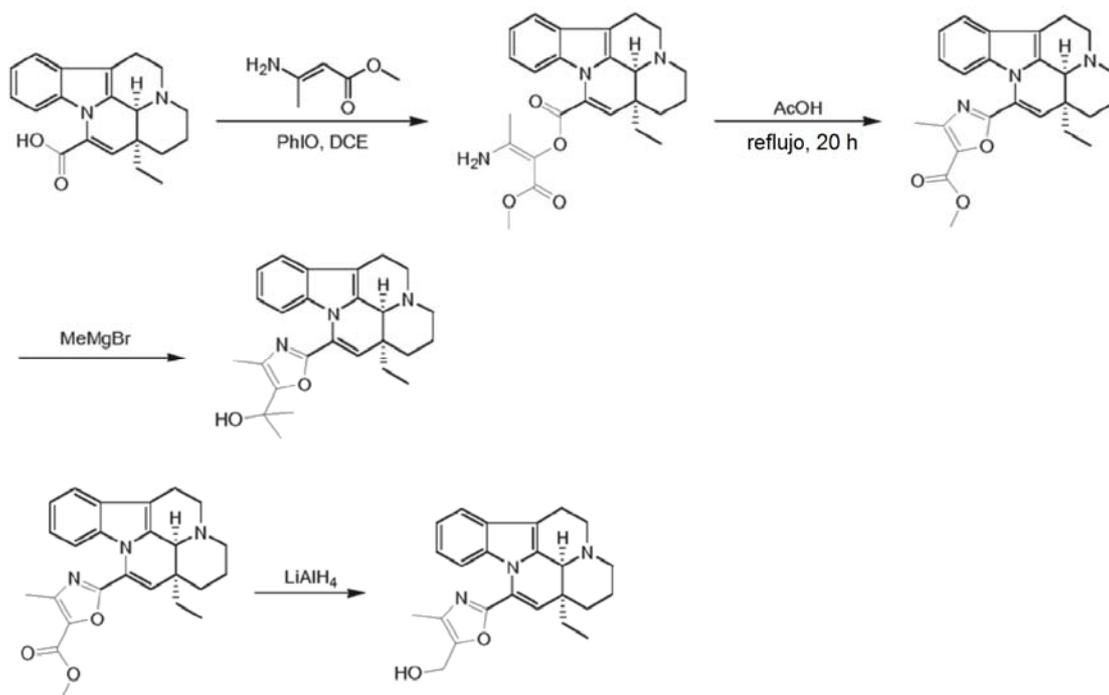
30 5-ciclopropil-2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3, 2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol



35 A una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-N-((S)-1-ciclopropil-1-oxopropil-2-il)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida (200 mg, 0,479 mmol) en acetonitrilo anhidro (2,8 ml) se añadió una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida (17,5 mg) y oxocloruro de fósforo (367,22 mg, 2,39 mmol), después la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. Tras completarse, la solución de reacción se vertió en una solución de carbonato sódico y el pH se ajustó a 8, después la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo / tetrahydrofurano (5/1 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (sólido de color amarillo claro, 100 mg, rendimiento: 52,25 %).

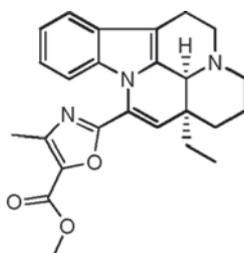
45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,71 -0,88 (m, 2H), 0,91 -1,03 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,28 Hz, 3H), 1,27 (td, J = 13,99, 2,89 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 14,05 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 14,31 Hz, 1H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,15-2,34 (m, 6H), 2,93 - 3,25 (m, 3H), 3,32 (d, J = 10,29 Hz, 1H), 3,65 (s a, 1H), 3,81 (d, J = 11,29 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,45 - 6,54 (m, 1H), 7,14 - 7,24 (m, 2H), 7,47 - 7,56 (m, 1H).

## Esquema B16



## 5 Ejemplo 59

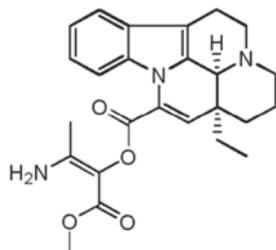
2-(2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-il)propan-2-ol



10

## Ejemplo 59A

15 (4<sup>1</sup>S,13aS)-3-amino-1-metil-1-oxobut-2-en-2-il-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carbonato



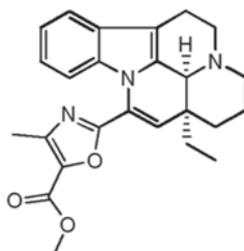
20 A una mezcla de 3-aminocrotonato de metilo (1,5 g, 13,03 mmol) y yodosobenceno (3,44 g, 15,63 mmol) en dicloroetano (75 ml) se añadió ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico (5,04 g, 15,63 mmol) a 20 °C y la mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante 20 horas. La reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el disolvente por destilación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con

tetrahidrofurano / éter de petróleo (1/10-1/2 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (sólido de color blanco, 1,5 g, rendimiento: 26,4 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 6,39 (s a, 1H), 4,21 (s a, 1H), 3,85 - 3,68 (m, 3H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 2H), 2,52 (dd, *J* = 2,9, 16,2 Hz, 1H), 2,02 (s a, 3H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,52 (s a, 1H), 1,47- 1,40 (m, 1H), 1,12 - 0,98 (m, 5H).

## Ejemplo 59B

10 2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-Etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)- 4-metiloxazol-5-carbonato de metilo



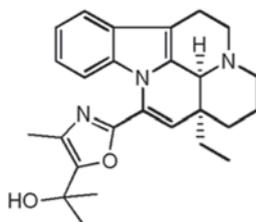
15 Se añadió (4<sup>1</sup>S,13aS)-3-amino-1-metoxil-1-oxobut-2-en-2-il-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carbonato (1,5 g, 3,44 mmol) a ácido acético (20 ml), la mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 20 horas. El disolvente se retiró por destilación, se añadieron diclorometano (50 ml) y agua (30 ml) al residuo y la capa acuosa separada se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con tetrahidrofurano / éter de petróleo (0-2/5 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (580 mg, rendimiento: 40,38 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,61 (dd, *J* = 2,0, 6,5 Hz, 1H), 7,25-7,13 (m, 2H), 6,79-6,67 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,97 - 3,79 (m, 5H), 3,37 - 3,34 (m, 0,5H), 3,32 - 3,13 (m, 3,5H), 2,56 (s, 3H), 2,08 - 1,91 (m, 3H), 1,87- 1,74 (m, 2H), 1,35- 1,24 (m, 1H), 1,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

25 CLEM (IEN) m/z: 418 (M+1)

## Ejemplo 60

30 2-(2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-il)propan-2-ol



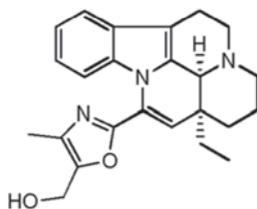
35 A una solución de 2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-carbonato de metilo (100 mg, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M, 0,4 ml, 1,2 mmol) a -70 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a entre -70 y 20 °C durante 16 horas. La reacción se interrumpió con 2 ml de una solución saturada de cloruro de amonio a entre -78 y 0 °C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (52,0 mg, rendimiento: 52,0 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,59 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,24-7,08 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,14 (s a, 1H), 3,96 - 3,77 (m, 2H), 3,38 - 3,07 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,09 - 1,91 (m, 3H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,53 (d, *J* = 14,1 Hz, 6H), 1,35- 1,25 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

45 CLEM (IEN) m/z: 418 (M+1)

## Ejemplo 61

(2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-il)metanol

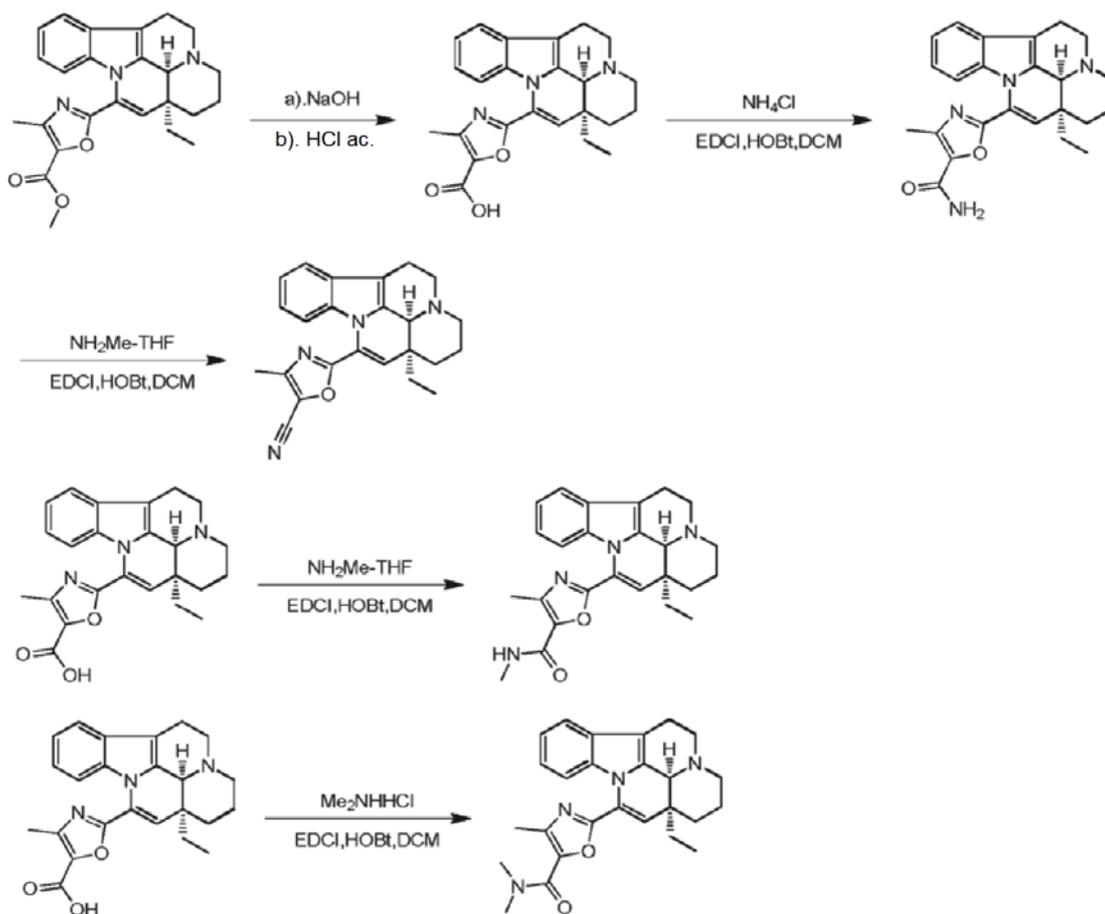


5 A una solución de 2-((4'S,13aS)-13a-etil-2,3,4',5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-carbonato de metilo (100 mg, 0,24 mmol) en diclorometano anhidro (8 ml) se añadió hidruro de dibutilaluminio (1 M, 0,527 ml, 0,527 mmol) a  $-70^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se agitó a entre  $-70$  y  $15^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. La reacción se interrumpió mediante adición lenta de cloruro de amonio saturado (5 ml) a entre  $-78$  y  $0^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía

10 líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (50,0 mg, rendimiento: 53,6 %).  
 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7,60 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,24-7,12 (m, 2H), 6,60 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,14 (s a, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,99 - 3,74 (m, 2H), 3,36 - 3,09 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,10 - 1,91 (m, 3H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,35- 1,24 (m, 1H), 1,13 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).  
 CLEM (IEN) m/z: 390 (M+1)

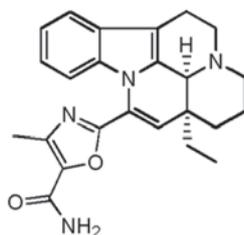
15

Esquema B17



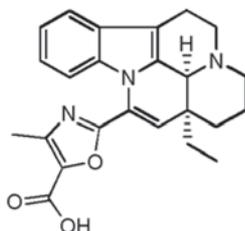
20 Ejemplo 62

2-((4'S,13aS)-13a-etil-2,3,4',5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-carbonitrilo



## Ejemplo 62A

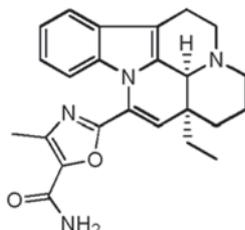
- 5 ácido 2-((4<sup>1</sup>S,13a<sup>S</sup>)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-carboxílico



- 10 Una solución de hidróxido sódico (330,0 mg, 8,25 mmol) en agua (10 ml) se añadió gota a gota a una solución de 2-((4<sup>1</sup>S,13a<sup>S</sup>)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo [3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)- 4-metiloxazol-5-carbonato de metilo (1,80 g, 4,31 mmol) en metanol (10 ml) con agitación y la mezcla se agitó durante aproximadamente 16 horas. Tras completarse, los componentes de bajo punto de ebullición se retiraron por destilación y el residuo se lavó con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. Después de haberse filtrado, el sólido precipitado (torta de filtro) se lavó con agua (3 x 20 ml), se disolvió en metanol (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto diana (1,20 g, rendimiento: 69,01 %).  
CLEM (IEN) m/z: 404 (M+1)

## Ejemplo 62B

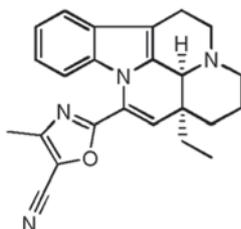
2-((4<sup>1</sup>S,13a<sup>S</sup>)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-carboxamida



- 25 A una solución de ácido 2-((4<sup>1</sup>S,13a<sup>S</sup>)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de] pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-carboxílico (100 mg, 0,248 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (50 mg, 0,372 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (71 mg, 0,372 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió trietilamina (75 mg, 0,744 mmol) y cloruro de amonio (40 mg, 0,744 mmol), respectivamente, y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 16 horas. Tras completarse, la mezcla se vertió en agua (con un volumen de 5 veces) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (sólido de color blanco, 50 mg, rendimiento: 50,12 %).  
35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,72 - 7,55 (m, 1H), 7,31 - 7,13 (m, 2H), 6,83 - 6,59 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,14 (s a, 1H), 3,99 - 3,76 (m, 2H), 3,30 - 3,09 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,19 - 1,93 (m, 3H), 1,88 - 1,65 (m, 2H), 1,43 - 1,25 (m, 1H), 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 3H).  
CLEM (IEN) m/z: 403 (M+1)

## Ejemplo 63

2-((4<sup>1</sup>S,13a<sup>S</sup>)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-carbonitrilo



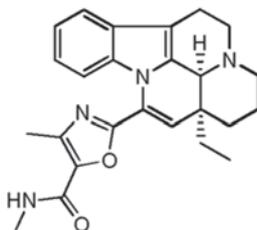
A una solución de 2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-carboxamida (150 mg) en cloroformo (10 ml) se añadió oxiclورو de fósforo (571 mg, 3,73 mmol) con agitación, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 6 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió cuidadosamente en agua (10 ml), el pH se ajustó a 7-8 con una solución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (80 mg, rendimiento: 55,83 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,63 (dd, *J* = 2,5, 6,3 Hz, 1H), 7,32-7,18 (m, 2H), 6,90-6,70 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,07 - 3,78 (m, 2H), 3,32 - 3,13 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,13 -1,92 (m, 3H), 1,88 -1,71 (m, 2H), 1,40-1,24 (m, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

CLEM (IEN) m/z: 385 (M+1)

#### Ejemplo 64

2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-N,4-dimetiloxazol-5-carboxamida



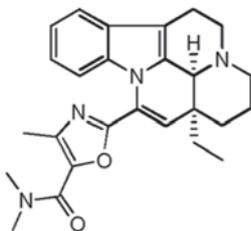
A una solución de ácido 2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-carboxílico (100 mg, 0,248 mmol), 1-hidroxilbenzotriazol (50 mg, 0,37 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (72 mg, 0,376 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió trietilamina (75 mg, 0,744 mmol) y una solución de metilamina en tetrahydrofurano (1 M, 0,74 ml, 0,74 mmol), respectivamente, y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 16 horas. Tras completarse, la mezcla se vertió en agua con un volumen de 5 veces y se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (20 mg, rendimiento: 19,37 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,78 - 7,54 (m, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 2H), 6,87 - 6,65 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,08 - 3,77 (m, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,21 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,01 (dd, *J* = 7,5, 10,0 Hz, 3H), 1,82 (s a, 2H), 1,32 (s a, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

CLEM (IEN) m/z: 417 (M+1)

#### Ejemplo 65

2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-N,N,4-trimetiloxazol-5-carboxamida



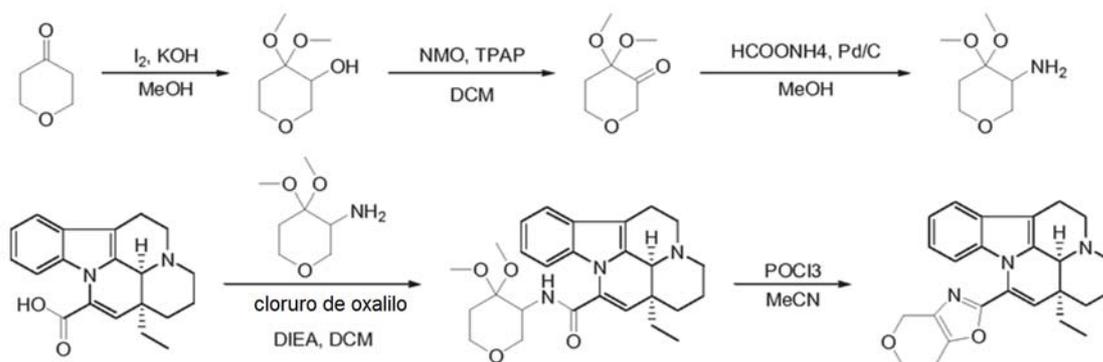
A una solución de ácido 2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-carboxílico (100 mg, 0,248 mmol), 1-hidroxilbenzotriazol (50 mg, 0,37 mmol) y

clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (72 mg, 0,376 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió trietilamina (75 mg, 0,744 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (60 ml, 0,744 mmol), respectivamente, y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 16 horas. Tras completarse, la mezcla se vertió en agua con un volumen de 5 veces y se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (50 mg, rendimiento: 46,86 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,75 - 7,55 (m, 1H), 7,32 - 7,10 (m, 2H), 6,76 - 6,51 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,18 (s a, 1H), 4,03- 3,76 (m, 2H), 3,30- 3,16 (m, 2H), 3,16- 2,96 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,15-1,90 (m, 3H), 1,82 (s a, 2H), 1,32 (s a, 1H), 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

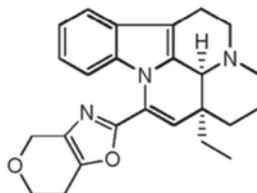
CLEM (IEN) m/z: 431 (M+1)

Esquema B18



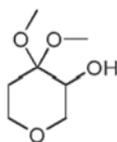
Ejemplo 66

2-((4<sup>1</sup>S,13a<sup>S</sup>)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d]oxazol



Ejemplo 66A

4,4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol

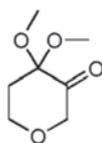


A una solución de hidróxido potásico (15,82 g, 240 mmol) en 210 ml de metanol se añadió tetrahydropiran-4-ona (10 g, 99,88 mmol) a 0-5 °C. Después de aproximadamente 5-10 minutos, se añadió gota a gota una solución de yodo (27,89 g, 109,87 mmol) disuelto en 185 ml de metanol durante un periodo de más de 1,5 horas, después la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se añadieron 50 ml de tolueno y la mezcla se filtró. El filtrado se retiró por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo / acetato de etilo (1/1 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (líquido de color amarillo, 10,0 g, rendimiento: 61,73 %)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 4,13 (c, J = 7,03 Hz, 1H), 3,77 - 3,90 (m, 2H), 3,65 - 3,74 (m, 2H), 3,50 (td, J = 11,67, 2,51 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 7,28 Hz, 6H), 2,31 (s a, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,95 (ddd, J = 14,31, 11,80, 4,77 Hz, 1H), 1,71 - 1,83 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,03 Hz, 1H).

Ejemplo 66B

4,4-dimetoxi-dihidro-2H-piran-3(4H)-ona

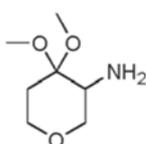


A una solución de 4,4-dimetoxitetrahidro-2H-piran-3-ol (2,0 g, 12,33 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió un tamiz molecular 4A (5,0 g, 12,33 mmol), N-óxido de N-metilmorfolina (3,64 g, 31,08 mmol) y perrutenato de tetrapropilo (200 mg, 0,569 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (líquido de color amarillo, 1,2 g, rendimiento: 60,76 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 4,05 (s, 2H), 3,90 - 3,98 (m, 2H), 3,66 - 3,72 (m, 1H), 3,19 - 3,27 (m, 6H), 2,27 (s, 1H), 2,16 - 2,23 (m, 2H).

Ejemplo 66C

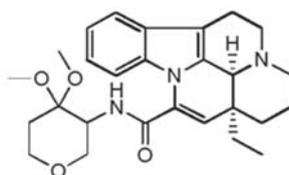
4,4-dimetoxi-tetrahidro-2H-piran-3-amina



A una solución de 4,4-dimetoxi-dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (1,2 g, 7,49 mmol) en metanol (30 ml) se añadió paladio sobre carbono (50 mg) y formamida (4,72 g, 74,9 mmol) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno, respectivamente, y la mezcla se agitó a 20 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto diana en bruto (para la siguiente etapa, 800 mg).

Ejemplo 66D

(4 $^1\text{S}$ ,13aS)-N-(4,4-dimetoxi-tetrahidro-2H-piran-3-il)-13a-etil-2,3,4 $^1$ ,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida

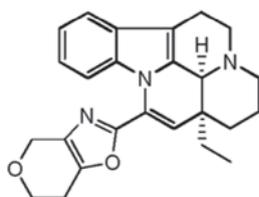


A una solución de ácido (4 $^1\text{S}$ ,13aS)-13a-etil-2,3,4 $^1$ ,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido [3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico (300 mg, 0,93 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadieron dos gotas de N,N-dimetilformamida a 0 °C, después se le añadió lentamente, gota a gota, cloruro de oxalilo (236,22 mg, 1,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de concentrar la mezcla al vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y después se le añadieron diisopropiletilamina (240,52 mg, 1,86 mmol) y 4,4-dimetoxi-tetrahidro-2H-piran-3-amina (100 mg, 0,62 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se le añadieron agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). La capa de diclorometano se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano / tetrahidrofurano (2/1 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (aceite incoloro, 220 mg, rendimiento: 76,17 %).

CLEM (IEN) m/z: 420 (M+1)

Ejemplo 66E

2-((4 $^1\text{S}$ ,13aS)-13a-etil-2,3,4 $^1$ ,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-6,7-dihidro-4H-pirano [3,4-d]oxazol

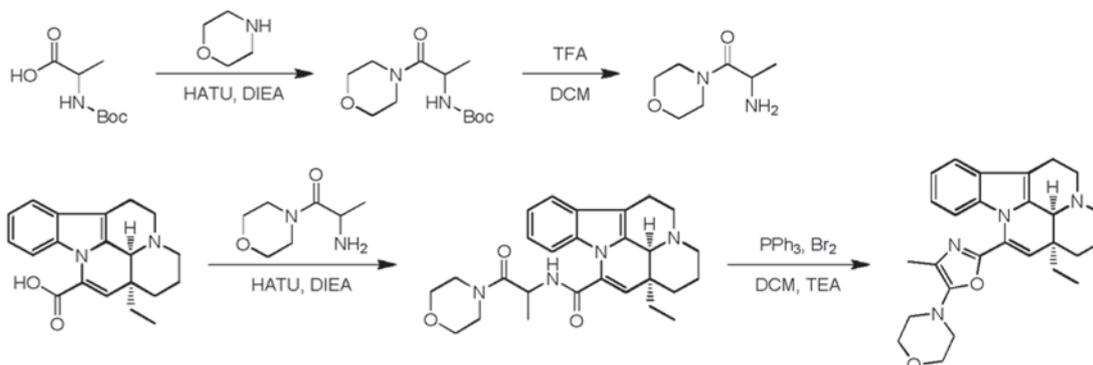


A una solución de (4<sup>1</sup>S,13a<sup>S</sup>)- N-(4,4-dimetoxi-tetrahidro-2H-piran-3-il)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida (120 mg, 0,258 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadieron dos gotas de N,N-dimetilformamida en una atmósfera de nitrógeno, después se le añadió lentamente oxocloruro de fósforo (350 mg, 2,28 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80-90 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana (40 mg, rendimiento: 35 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,57 - 7,64 (m, 1H), 7,13 - 7,24 (m, 2H), 6,57 - 6,64 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,99 - 4,17 (m, 2H), 3,79 - 3,99 (m, 2H), 3,13 - 3,30 (m, 3H), 2,90 (t, *J* = 5,27 Hz, 2H), 1,89 - 2,11 (m, 3H), 1,74 - 1,89 (m, 2H), 1,32 (td, *J* = 14,12, 3,89 Hz, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H).

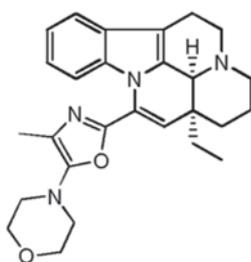
CLEM (IEN) m/z: 402 (M+1)

## Esquema B19



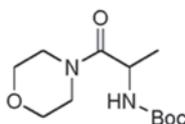
## Ejemplo 67

4-(2-((4<sup>1</sup>S,13a<sup>S</sup>)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-il)morfolina



## Ejemplo 67A

(1-Morfolinil-1-oxopropan-2-il)-carbamato de *tert*-butilo



A una solución de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-propiónico (2,0 g, 10,57 mmol) y morfolina (1,11 g, 12,68 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió solo una vez hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (4,82 g, 12,68 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, después se añadió diisopropiletamina (3,01 g, 23,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron 20 ml de agua a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo

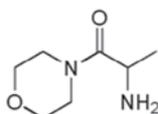
se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con tetrahidrofurano / éter de petróleo (0-1/2 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (aceite incoloro, 2,5 g, rendimiento: 91,56 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,40 (quint., *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 4,3 Hz, 4H), 3,45 (td, *J* = 4,6, 13,4 Hz, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

5

## Ejemplo 67B

## 2-amino-1-morfolinil-propil-1-ona



10

A una solución de (1-morfolinil-1-oxopropan-2-il)-carbamato de *tert*-butilo (900 mg, 3,48 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se hizo reaccionar a 15 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a 40 °C a presión reducida. El residuo se diluyó con 20 ml de una solución de bicarbonato sódico y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto diana (líquido de color amarillo claro, 400 mg, rendimiento: 72,66 %).

15

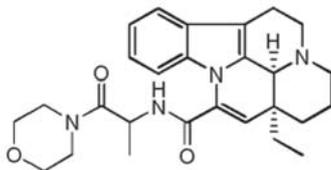
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,75 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 4H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

20

## Ejemplo 67C

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-(1-morfolinil-1-oxopropil-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida

25



A una solución de ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido [3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxílico (800 mg, 2,48 mmol) y 2-amino-1-morfolinil-propil-1-ona (400,18 mg, 2,53 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,13 g, 2,98 mmol) y trietilamina (552,09 mg, 5,46 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, respectivamente, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 horas. Se añadieron 20 ml de agua a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con tetrahidrofurano / éter de petróleo (1/5-4/5 en volumen) como eluyente para obtener el compuesto diana (sólido de color amarillo, 350 mg, rendimiento: 30,51 %).

30

35

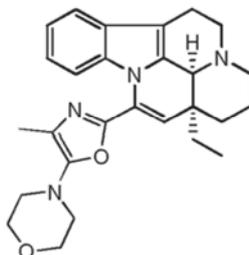
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,49-7,43 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,11 (quint., *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,82- 3,52 (m, 8H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 2H), 2,51 (dd, *J* = 2,9, 16,2 Hz, 1H), 1,97 - 1,81 (m, 3H), 1,78 - 1,63 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 4H), 1,39 (s a, 1H), 1,07 - 0,95 (m, 4H).

40

## Ejemplo 67D

4-(2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4-metiloxazol-5-il)morfolina

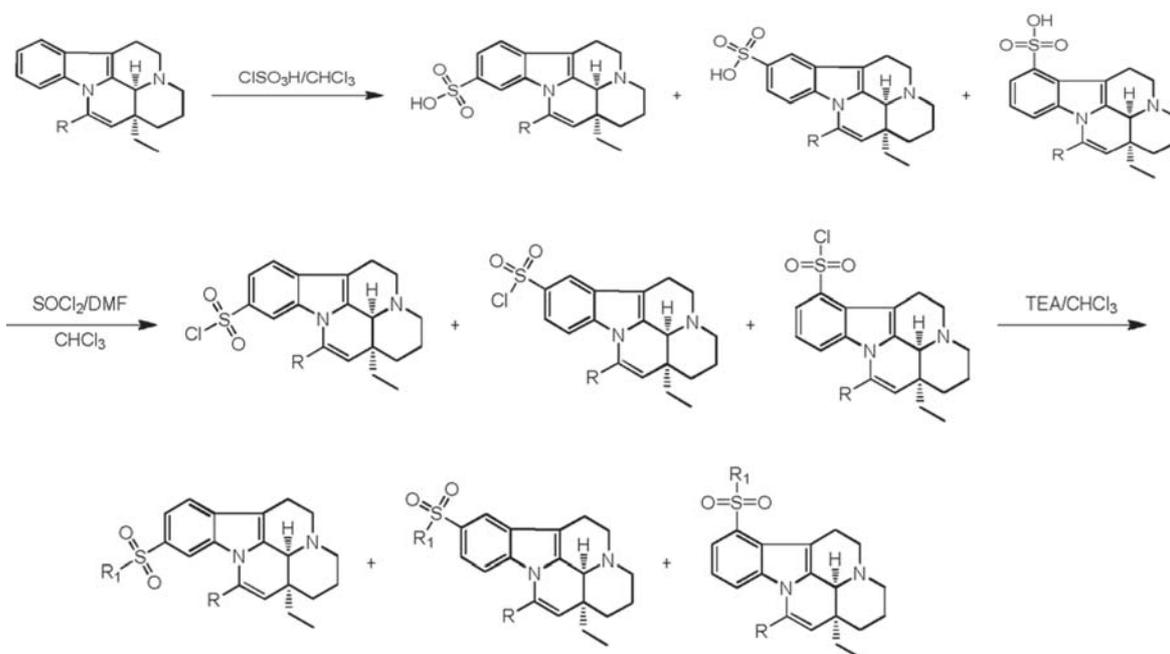
45



Una solución de bromo líquido (128,52 mg, 0,804 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió gota a gota a una solución de trifetilfosfina (210,93 mg, 0,804 mmol) en diclorometano (10 ml), la mezcla se agitó durante 30 minutos, se añadieron trietilamina (203,44 mg, 2,01 mmol) y una solución de (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-(1-morfolinil-1-oxopropil-2-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-carboxamida (310 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (8 ml), respectivamente, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos y se mantuvo a 20 °C durante más de 12 horas. La mezcla se diluyó con éter de petróleo (50 ml) y el bromhidrato de trietilamina precipitado se retiró por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento básica para obtener el compuesto diana (100 mg, rendimiento: 33,57 %).

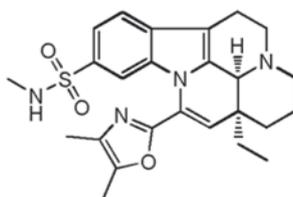
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,11 -6,98 (m, 2H), 6,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,78-3,70 (m, 4H), 3,37-3,24 (m, 1H), 3,11 -2,98 (m, 5H), 2,68-2,53 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,04 -1,82 (m, 2H), 1,79- 1,66 (m, 1H), 1,60 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,50- 1,40 (m, 1H), 1,12-0,99 (m, 4H).  
CLEM (IEN) m/z: 445 (M+1)

Esquema B20



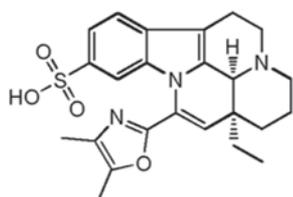
Ejemplo 68

(4<sup>1</sup>S, 13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N-metil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-9-sulfonamida



Ejemplo 68A

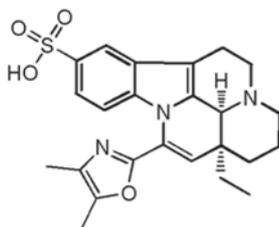
ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N-metil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-9-sulfónico



Se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (2,0 g, 17,21 mmol) a una solución de 2-((4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-12-il)-4,5-dimetiloxazol (1,5 g, 4,02 mmol) en cloroformo (40 ml) a 0-5 °C durante un periodo de 10-15 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 horas y se le añadieron 30 ml de cloroformo. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, el pH se ajustó a 8 con trietilamina. La mezcla se extrajo con 50 ml de diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N-metil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-8-sulfónico (sólido de color amarillo, 600 mg, rendimiento: 32,91 %) y ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N-metil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-7-sulfónico (210 mg, rendimiento: 11,52 %).

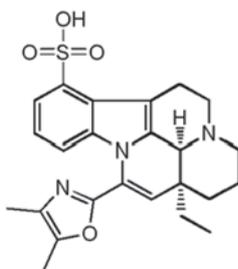
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,97 (t, J = 7,28 Hz, 3H), 1,06 - 1,14 (m, 1H), 1,57 - 1,83 (m, 4H), 1,87 - 1,98 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,95-3,11 (m, 3H), 3,21 (d, J = 11,29 Hz, 1H), 3,68- 3,88 (m, 2H), 5,17 (s a, 1H), 5,81 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 10,49 (s a, 1H).

ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N-metil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-8-sulfónico



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,97 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,06-1,21 (m, 1H), 1,54- 1,83 (m, 4H), 1,88 - 1,98 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,11 (s a, 3H), 3,22 (d, J = 11,54 Hz, 1H), 3,72-3,86 (m, 2H), 5,17 (s a, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,47 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 10,47 (s a, 1H).

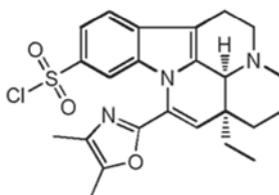
Ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N-metil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-7-sulfónico



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,98 (t, J = 7,28 Hz, 3H), 1,11 -1,21 (m, 1H), 1,58- 1,85 (m, 4H), 1,92 (dc, J = 14,37, 7,26 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,93 - 3,04 (m, 1H), 3,25 (d, J = 11,54 Hz, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 3,69 (s a, 3H), 5,17 (s a, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,34 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 10,31 (d, J = 7,53 Hz, 1H).

Ejemplo 68B

Cloruro de (4<sup>1</sup>S, 13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N-metil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-9-sulfonilo

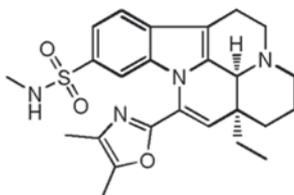


A una solución de ácido (4<sup>1</sup>S,13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N-metil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-9-sulfónico (300 mg, 0,66 mmol) en cloroformo (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (236 mg, 1,98 mmol) y N,N-dimetilformamida (95 mg, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C y se agitó durante 2 horas. Después de concentrar a sequedad los componentes de bajo punto de ebullición, el aceite

de color amarillo resultante se usó directamente para la siguiente etapa.

## Ejemplo 68C

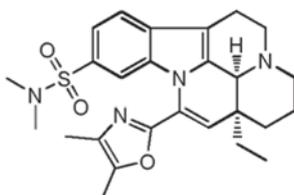
- 5 (4<sup>1</sup>S, 13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N-metil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-9-sulfonamida



- 10 A una solución de cloruro de (4<sup>1</sup>S,13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N-metil -2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-9-sulfonilo (100 mg, 0,212 mmol) en cloroformo se añadieron respectivamente trietilamina (60 mg, 0,632 mmol) y una solución de metilamina en tetrahidrofurano (1 M, 0,426 ml, 0,426 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadieron diclorometano (30 ml) y agua (20 ml) a la mezcla y la capa orgánica separada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para obtener el compuesto diana.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,15 (t, J = 7,40 Hz, 3H), 1,28 - 1,38 (m, 1H), 1,77 - 1,88 (m, 2H), 1,94 - 2,13 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,19 - 3,30 (m, 2H), 3,38 (s a, 2H), 3,83 - 3,99 (m, 2H), 5,22 (s a, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,28 Hz, 1H).

## 20 Ejemplo 69

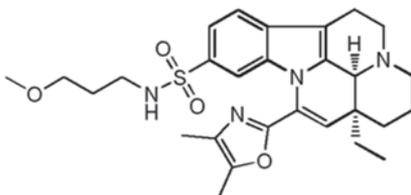
(4<sup>1</sup>S, 13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N,N-dimetil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-9-sulfonamida



- 25 El proceso del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 68C.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,15 (t, J = 7,40 Hz, 3H), 1,34 (td, J = 14,18, 4,02 Hz, 1H), 1,77- 1,88 (m, 2H), 1,94- 2,13 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 3,19-3,31 (m, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 3,85-4,00 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,28, 1,25 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,28 Hz, 1H).
- 30

## Ejemplo 70

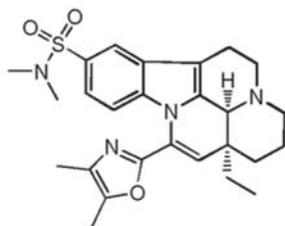
- 35 (4<sup>1</sup>S, 13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N-(3-metoxilpropil)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-9-sulfonamida



- 40 El proceso del ejemplo fue el mismo que el del Ejemplo 68C.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,15 (t, J = 7,28 Hz, 3H), 1,28- 1,37 (m, 1H), 1,65 (quint., J = 6,46 Hz, 2H), 1,76 - 1,87 (m, 2H), 1,96 - 2,15 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,77 - 2,94 (m, 2H), 3,18 - 3,32 (m, 6H), 3,34 - 3,40 (m, 3H), 3,84 - 3,99 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,28, 1,25 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,53 Hz, 1H).

## 45 Ejemplo 71

(4<sup>1</sup>S, 13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N,N-dimetil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-8-sulfonamida



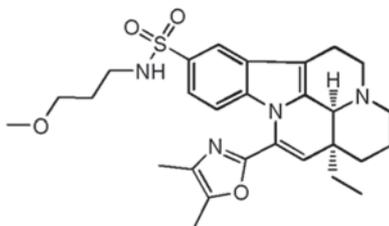
El proceso del ejemplo fue el mismo que el de los Ejemplos 68B, 68C.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,14 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H), 1,26 - 1,38 (m, 1H), 1,76 - 1,87 (m, 2H), 1,95 - 2,15 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,68 (s, 6H), 3,22 - 3,30 (m, 2H), 3,33 - 3,43 (m, 2H), 3,84 - 4,00 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,91, 1,38 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,00 Hz, 1H).

Ejemplo 72

10

(4<sup>1</sup>S, 13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N-(3-metoxilpropil)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-9-sulfonamida



15

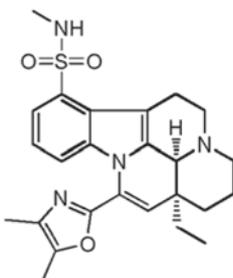
El proceso del ejemplo fue el mismo que el de los Ejemplos 68B, 68C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,14 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H), 1,27 - 1,37 (m, 1H), 1,70 (quint., *J* = 6,40 Hz, 2H), 1,75 - 1,87 (m, 2H), 1,94 - 2,13 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,90 (t, *J* = 6,90 Hz, 2H), 3,20 - 3,32 (m, 6H), 3,39 (t, *J* = 6,02 Hz, 3H), 3,84 - 4,01 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,03 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,78, 1,25 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H).

20

Ejemplo 73

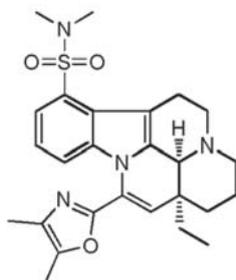
25 (4<sup>1</sup>S, 13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N-metil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-7-sulfonamida



30 El proceso del ejemplo fue el mismo que el de los Ejemplos 68B, 68C.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,14 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H), 1,31 (td, *J* = 14,05, 3,51 Hz, 1H), 1,75-1,87 (m, 2H), 1,93 - 2,12 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,68 - 2,74 (m, 3H), 3,20 - 3,30 (m, 1H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,52 - 3,69 (m, 2H), 3,80 - 3,91 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H).

35 Ejemplo 74

(4<sup>1</sup>S, 13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N,N-dimetil-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-7-sulfonamida



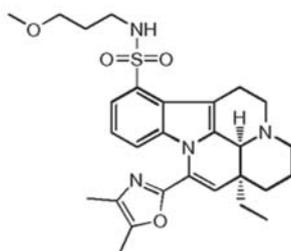
El proceso del ejemplo fue el mismo que el de los Ejemplos 68B, 68C.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,14 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H), 1,31 (td, *J* = 13,99, 3,64 Hz, 1H), 1,76- 1,86 (m, 2H), 1,95-2,11 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 3,19 -3,29 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,49-3,61 (m, 2H), 3,81 - 3,92 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,16 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H).

Ejemplo 75

10

(4<sup>1</sup>S, 13aS)-12-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-13a-etil-N-(3-metoxilpropil)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-7-sulfonamida



15

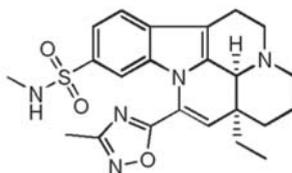
El proceso del ejemplo fue el mismo que el de los Ejemplos 68B, 68C.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,14 (t, *J* = 7,28 Hz, 3H), 1,31 (td, *J* = 13,93, 3,76 Hz, 1H), 1,73- 1,87 (m, 4H), 1,93-2,09 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,11 - 3,17 (m, 2H), 3,22 - 3,31 (m, 4H), 3,36 (s a, 1H), 3,41 (t, *J* = 6,02 Hz, 2H), 3,54 - 3,70 (m, 2H), 3,79 - 3,93 (m, 2H), 5,23 (s a, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H).

20

Ejemplo 76

25 (4<sup>1</sup>S, 13aS)-13a-etil-N-metil-12-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-9-sulfonamida



30

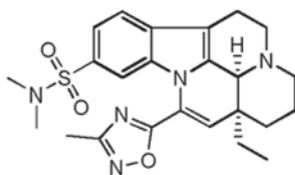
El proceso del ejemplo fue el mismo que el de los Ejemplos 68A, 68B, 68C.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 1,1, 8,9 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,23 (s a, 1H), 4,06 - 3,78 (m, 2H), 3,32 - 3,16 (m, 3H), 2,60 - 2,42 (m, 7H), 2,22 - 1,93 (m, 3H), 1,87 - 1,70 (m, 2H), 1,42- 1,25 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).  
CLEM (IEN) m/z: 444 (M+1)

35

Ejemplo 77

(4<sup>1</sup>S, 13aS)-13a-etil-N,N-dimetil-12-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-9-sulfonamida

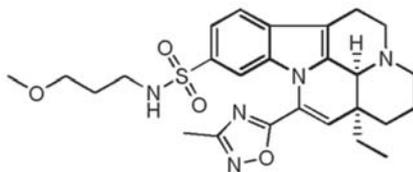


El proceso del ejemplo fue el mismo que el de los Ejemplos 68A, 68B, 68C.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,07 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 1,5, 9,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,07-3,82 (m, 2H), 3,29-3,16 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 7H), 2,54 (s, 3H), 2,21 -1,96 (m, 3H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,43- 1,30 (m, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).  
 CLEM (IEN) m/z: 468 (M+1)

Ejemplo 78

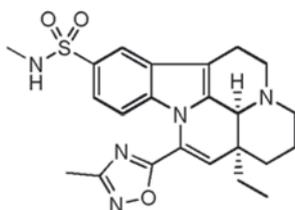
10 (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-(3-metoxilpropil)-12-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-9-sulfonamida



15 El proceso del ejemplo fue el mismo que el de los Ejemplos 68A, 68B, 68C.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,12 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,23 (s a, 1H), 4,04 - 3,82 (m, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 3H), 3,29 - 3,19 (m, 5H), 2,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,23 - 1,98 (m, 3H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,69 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). CLEM (IEN) m/z: 502 (M+1)

Ejemplo 79

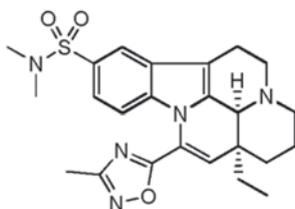
25 (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-metil-12-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-8-sulfonamida



30 El proceso del ejemplo fue el mismo que el de los Ejemplos 68A, 68B, 68C.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,08 - 3,81 (m, 2H), 3,31 - 3,17 (m, 3H), 2,63 - 2,44 (m, 7H), 2,20 - 1,96 (m, 3H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,47 - 1,28 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).  
 CLEM (IEN) m/z: 444 (M+1)

35 Ejemplo 80

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N,N-dimetil-12-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-8-sulfonamida

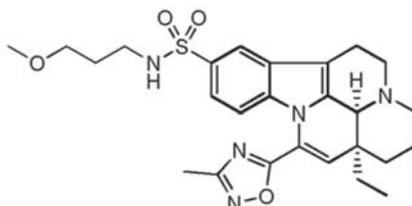


40 El proceso del ejemplo fue el mismo que el de los Ejemplos 68A, 68B, 68C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,01 - 3,86 (m, 2H), 3,32-3,21 (m, 4H), 2,67 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,17-1,92 (m, 3H), 1,91 - 1,78 (m, 2H), 1,44 - 1,32 (m, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

5 Ejemplo 81

(4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-(3-metoxilpropil)-12-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-8-sulfonamida



10

El proceso del ejemplo fue el mismo que el de los Ejemplos 68A, 68B, 68C.

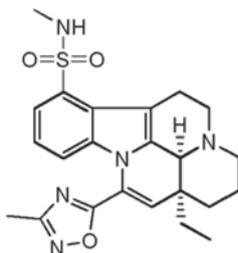
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 1,0, 8,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,02 - 3,84 (m, 2H), 3,37 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H), 3,32 - 3,19 (m, 6H), 2,99 - 2,79 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,16 - 1,94 (m, 3H), 1,90- 1,77 (m, 2H), 1,67 (quint., *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,42- 1,29 (m, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

15

CLEM (IEN) m/z: 502 (M+1)

Ejemplo 82

20 (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N-metil-12-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-7-sulfonamida

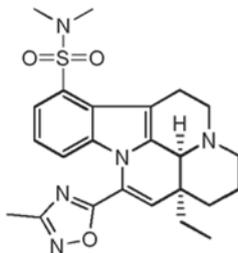


25 El proceso del ejemplo fue el mismo que el de los Ejemplos 68A, 68B, 68C.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,93- 3,79 (m, 2H), 3,71 - 3,49 (m, 2H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,14 - 1,94 (m, 3H), 1,90- 1,76 (m, 2H), 1,34 (dt, *J* = 3,8, 14,1 Hz, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

30

Ejemplo 83

35 (4<sup>1</sup>S,13aS)-13a-etil-N,N-dimetil-12-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-de]pirido[3,2,1-ij][1,5]naftiridin-7-sulfonamida



40

El proceso del ejemplo fue el mismo que el de los Ejemplos 68A, 68B, 68C.

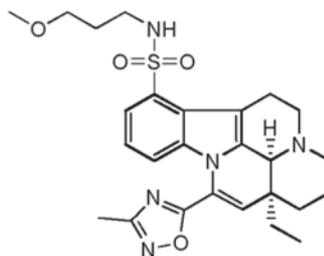
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,93 - 3,80 (m, 2H), 3,64 - 3,47 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,72 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,16-1,94 (m, 3H), 1,90- 1,77 (m, 2H), 1,40- 1,28 (m, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

CLEM (IEN) m/z: 468 (M+1)

## Ejemplo 84

(4<sup>1</sup>S, 13aS)-13a-etil-N-(3-metoxilpropil)-12-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3,4<sup>1</sup>,5,6,13a-hexahidro-1H-indolo[3,2,1-*ij*][1,5]naftiridin-7-sulfonamida

5



El proceso del ejemplo fue el mismo que el de los Ejemplos 68A, 68B, 68C.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 2H), 3,72-3,51 (m, 3H), 3,45- 3,36 (m, 4H), 3,30- 3,24 (m, 4H), 3,16 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,13 -1,74 (m, 8H), 1,41 - 1,27 (m, 1H), 1,15 (t, J = 7,4Hz, 3H).  
CLEM (IEN) m/z: 502 (M+1)

Prueba 1: detección *in vitro* de fosfodiesterasa (PDE)

15

Principio experimental:

La actividad enzimática de PDE1A se determinó detectando la producción de AMP /GMP por inmunoensayo de polarización de fluorescencia, en donde se usó AMP /GMP, marcado con AlexaFluor 633 para reemplazar AMP /GMP para unirse con el anticuerpo.

20

Reactivo de experimento:

Tampón de reacción: Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, Brij 35 al 0,01 %, DTT 1 mM y DMSO al 1 %;

25

Sustrato de enzima: AMPc o GMPc 1 M (Ca<sup>2+</sup>-calmodulina actúa como cofactor de PDE1A)

Reactivo de detección: Anticuerpo Transcreener® AMP2/GMP2; Trazador AMP2/GMP2 AlexaFluor 633.

Procedimiento experimental y método:

- 30 1. La enzima derivada de humano (disponible comercialmente de SignalChem) a probar y el sustrato se diluyeron con tampón de reacción recién preparado;
- 35 2. La solución enzimática (con una concentración de 3 pM) se añadió a los agujeros de las microplacas;
3. Se añadió una serie de soluciones de los compuestos en DMSO al 100 % (con las concentraciones deseadas) a los agujeros que contenían la solución enzimática mediante Echo550, y después las microplacas se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente;
4. La solución de sustrato se añadió a los agujeros que contienen la enzima y los compuestos para comenzar la reacción;
5. Las microplacas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y vibración;
- 40 6. La mezcla de detección (marcador y anticuerpo en el tampón de parada) se añadió para detener la reacción enzimática y las microplacas se incubaron durante 90 minutos en vibración;
7. El equipo EnVision (PerkinElmer), Cy5 FP Ex FP 620, Em S-pol 688 / P-pol 688, espejo FP D658fp /D688 se usó para detectar la mezcla de reacción y se usó Ex /Em 620/688 para detectar la polarización de fluorescencia.

Análisis de los datos:

45

En la tabla de Excel, la actividad enzimática correspondiente a la señal FP se encontró en la curva patrón de AMP / GMP por referencia al control negativo DMSO y después se convirtió a la concentración del producto (nM). GraphPad Prism se utilizó para analizar y calcular los valores de CI<sub>50</sub>.

50 El resultado experimental se mostró en la Tabla 1.

Tabla 1: Cl<sub>50</sub> para PDE1

Muestras de prueba (compuestos diana)	PDE1	Muestras de prueba (compuestos diana)	PDE1
Ejemplo 1	D	Ejemplo 43	C
Ejemplo 2	B	Ejemplo 44	C
Ejemplo 3	D	Ejemplo 45	C
Ejemplo 4	C	Ejemplo 46	C
Ejemplo 5	D	Ejemplo 47	B
Ejemplo 6	B	Ejemplo 48	B
Ejemplo 7	C	Ejemplo 49	D
Ejemplo 8	C	Ejemplo 50	B
Ejemplo 9	B	Ejemplo 51	B
Ejemplo 10	B	Ejemplo 52	A
Ejemplo 11	C	Ejemplo 53	A
Ejemplo 12	B	Ejemplo 54	B
Ejemplo 13	C	Ejemplo 55	A
Ejemplo 14	B	Ejemplo 56	A
Ejemplo 15	D	Ejemplo 57	A
Ejemplo 16	B	Ejemplo 58	A
Ejemplo 17	B	Ejemplo 59	A
Ejemplo 18	D	Ejemplo 60	B
Ejemplo 19	D	Ejemplo 61	A
Ejemplo 20	B	Ejemplo 62	B
Ejemplo 21	D	Ejemplo 63	A
Ejemplo 22	C	Ejemplo 64	A
Ejemplo 23	B	Ejemplo 65	A
Ejemplo 24	C	Ejemplo 66	A
Ejemplo 25	B	Ejemplo 67	A
Ejemplo 26	D	Ejemplo 68	A
Ejemplo 27	D	Ejemplo 69	B
Ejemplo 28	D	Ejemplo 70	A
Ejemplo 29	B	Ejemplo 71	B
Ejemplo 30	D	Ejemplo 72	C
Ejemplo 31	B	Ejemplo 73	B
Ejemplo 32	D	Ejemplo 74	B
Ejemplo 33	B	Ejemplo 75	C
Ejemplo 34	B	Ejemplo 76	B
Ejemplo 35	B	Ejemplo 77	C
Ejemplo 36	C	Ejemplo 78	C
Ejemplo 37	B	Ejemplo 79	B
Ejemplo 38	C	Ejemplo 80	C
Ejemplo 39	B	Ejemplo 81	C
Ejemplo 40	B	Ejemplo 82	C
Ejemplo 41	A	Ejemplo 83	C
Ejemplo 42	B	Ejemplo 84	D
Nota: A ≤ 1 uM; 1 uM < B ≤ 20uM; 20uM < C ≤ 100uM; D > 100uM			

Prueba 2: Comparación de farmacocinética en perros Beagle

- 5 En este estudio, a los perros Beagle machos se les dieron los compuestos de los ejemplos y vinpocetina (como un compuesto control) mediante inyección intravenosa o administración oral, respectivamente, después se determinó la

concentración de fármaco en plasma en diferentes puntos de tiempo mediante el método CL/EM /EM, para investigar las características farmacocinéticas de los dos fármacos de prueba en perros Beagle.

5 Ocho perros Beagle adultos sanos con un peso de 7,0 a 10,83 kg (adquiridos de Beijing Marshall Biotechnology Co., Ltd.) fueron seleccionados. La formulación para el grupo de inyección intravenosa fue DMSO: PEG400: agua = 5: 20: 75. Se añadió un disolvente al compuesto de prueba que se había pesado con precisión, después de la oscilación de vórtice y ultrasonidos, se obtuvo una solución transparente con una concentración final de 1,0 mg/ml. La solución se filtró con una membrana de filtro de 0,22 µm y se almacenó a temperatura ambiente para su uso. La formulación para el grupo de administración oral fue PEG 400: Tween 80: H<sub>2</sub>O = 40: 10: 50. Se añadió un disolvente al compuesto de prueba que se había pesado con precisión, después de la oscilación de vórtice y ultrasonidos, se obtuvo una solución transparente con una concentración final de 1,5 mg/ml. Las formulaciones tanto para la inyección intravenosa como para la administración oral se formularon el día de la administración. La dosis intravenosa fue de 1,0 mg/kg y la dosis oral fue de 3,0 mg/kg. La sangre completa para cada compuesto de prueba se tomó respectivamente a 0,083 (solo para inyección intravenosa), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración. La sangre completa se centrifugó (3000 g, 15 min, 4 °C) para obtener el plasma. La concentración de fármaco en cada muestra de plasma se determinó por el método CL / EM / EM. Los datos sobre la concentración del fármaco en plasma fueron procesados por el software WinNonlin <sup>TM</sup> Versión 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA), usando un modelo no compartimental, y los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando el método trapezoidal logarítmico lineal.

10

15

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos del compuesto diana del Ejemplo 29 y vinpocetina en perros Beagle

Parámetros farmacocinéticos en perros beagle	Inyección intravenosa (1 mg/kg)				Administración oral (3 mg/kg)			
	Aclaramiento en plasma (ml/min/kg)	Periodo de semivida (h)	área bajo la curva de concentración-tiempo (0-inf, nM.h)	Concentración máxima (nM)	Tiempo hasta el pico (h)	área bajo la curva de concentración-tiempo (0-inf, nM.h)	Biodisponibilidad	
Vinpocetina	80,5	6,03	588	142	0,5	216	12,3	
Ejemplo 29	11,97	9,42	4040	1299	1,0	4545	37,5	

Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto del Ejemplo 29 tenía un aclaramiento plasmático aproximadamente un 85 % más bajo que el de la vinpocetina, tenía una semivida un 56% más larga que la de la vinpocetina y tenía una biodisponibilidad oral 3,1 veces mayor que la de la vinpocetina. En perros Beagle no roedores, los parámetros farmacocinéticos del Ejemplo 29 fueron significativamente superiores a la vinpocetina.

5 Prueba 3: Efecto de inhibición sobre el modelo de encendido de epilepsia con pentilentetrazol que se enciende en macacos cangrejeros

10 En esta prueba, se seleccionaron seis macacos cangrejeros machos, y cada mono se administró intragástricamente por alimentación nasal. Además del pentilentetrazol que se administró por inyección subcutánea, el compuesto del Ejemplo 29 y carbamazepina se administraron consecutivamente durante 8 días, respectivamente. Los monos recibieron respectivamente un disolvente antes de la primera administración, y se inyectaron por vía subcutánea con pentilentetrazol inmediatamente después de la última administración. El intervalo de administración entre dos pruebas fue de aproximadamente 10 días. Se administró pentilentetrazina una vez para inducir epilepsia antes de la primera administración del compuesto del Ejemplo 29. La dosis se calculó de acuerdo con el último peso del animal, y la fecha de la primera administración se designó como el Día 1.

20 Procedimientos quirúrgicos: los animales fueron alimentados de forma adaptativa durante al menos una semana en instalaciones de alimentación y después fueron anestesiados durante la preparación preoperatoria de acuerdo con las normativas de la compañía. Los principales procedimientos de operación fueron como sigue: cortar la piel de la cabeza, exponiendo completamente el cráneo, pelar el periostio y limpiar la superficie del cráneo con un algodón absorbente seco; perforando 2 agujeros en el cráneo del macaco cangrejero con taladro craneal, implantar un electrodo cerebral y fijarlo con cemento dental; después se entierran dos electrodos mioeléctricos en los músculos del cuello del macaco cangrejero y enterrando electrodos eléctricos para los ojos en los músculos oculares bilaterales, fijando el cuerpo del implante en la capa muscular abdominal. La atención postoperatoria se realizó de acuerdo con las normativas de la compañía.

Los datos en bruto fueron recopilados por Ponemah del sistema DSI, y se analizaron y se revisaron por Neuronscore.

30 Los datos se mostraron mediante un error estándar medio 6 (SEM media 6), el análisis estadístico se realizó mediante prueba t y ANOVA.  $P < 0,05$  indicó una diferencia significativa,  $P < 0,01$  indicó una diferencia muy significativa,  $P < 0,001$  indicó una diferencia extremadamente significativa.

35 Se observaron y analizaron las características de la respuesta electroencefálica y la energía electroencefálica para el encendido de epilepsia por pentilentetrazol y después se hizo una comparación entre el Ejemplo 29 y la carbamazepina en términos de la latencia para el inicio de la crisis epiléptica, y los tiempos y el tiempo de duración de las convulsiones clónicas y las convulsiones tónicas en el modelo de encendido de pentilentetrazol de macaco cangrejero, para comparar el efecto inhibitor farmacodinámico del Ejemplo 29 y la carbamazepina en el modelo de encendido de pentilentetrazol del macaco cangrejero.

40 Después de que los macacos cangrejeros se inyectaran por vía subcutánea con 40 mg/kg de pentilentetol en la espalda y se indujeron comportamientos similares a la epilepsia, se detectaron la respuesta electroencefálica, la respuesta electromiográfica y la actividad locomotora mediante el sistema de grabación de señal de teledetección inalámbrica DSI. Los macacos cangrejeros que se inyectaron con pentilentetrazol mostraron una respuesta electroencefálica y una respuesta electromiográfica características similares a la epilepsia. Los comportamientos se dividieron en actividad paroxística, convulsiones clónicas y convulsiones tónicas según el estado de la epilepsia.

50 Los cambios de la energía electroencefálica en 4-24 Hz se analizaron estadísticamente cuando los macacos cangrejeros sufrieron convulsiones epilépticas dentro de las 24 horas después de la inyección de pentilentetrazol. Los resultados mostraron que la energía electroencefálica en 4-24 Hz aumentó significativamente cuando se produjo la epilepsia de pentilentetrazol.

55 Después de la inyección de pentilentetrazol, se calculó la latencia para el inicio de la crisis epiléptica, con el fin de comparar el efecto del Ejemplo 29 y la carbamazepina sobre la latencia para el inicio de la epilepsia en el modelo de encendido de epilepsia por pentilentetrazol. Los resultados mostraron que el Ejemplo 29 y la carbamazepina prolongaron significativamente la latencia para el inicio de la crisis epiléptica. Después de la administración continua de 8 días, la latencia para el inicio de la epilepsia en el modelo de encendido por pentilentetrazol fue de 24,86  $\pm$  3,97 minutos para el grupo Vehículo, 45,20  $\pm$  9,11 minutos para el grupo de carbamazepina, 64,10  $\pm$  13,21 minutos para el grupo del Ejemplo 29, respectivamente. Hubo una diferencia significativa ( $P < 0,05$ ) tanto para el grupo del Ejemplo 29 como para el grupo de carbamazepina en comparación con el grupo de control de disolvente. El grupo de carbamazepina se prolongó 20,34 min que el grupo Vehículo, un aumento relativo del 81 %; el Ejemplo 29 se prolongó 39,24 min que el grupo Vehículo, un aumento relativo del 160 %; el Ejemplo 29 se prolongó 18,9 min que el grupo de camazepina, un aumento relativo del 42 %.

65 Por lo tanto, tanto el Ejemplo 29 como la carbamazepina dadas la misma dosis (10 mg/kg) mostraron un efecto significativo en la prolongación de la latencia para el inicio de la crisis epiléptica y el efecto del Ejemplo 29 en la

prolongación de la latencia para la aparición de la epilepsia fue significativamente superior a (aproximadamente el 42 %) del de carmazepina.

5 Adicionalmente, tanto el Ejemplo 29 como la carbamazepina redujeron significativamente los tiempos de convulsión clónica y convulsión tónica en las 24 horas posteriores a la administración de pentilentetrazol. Los tiempos de convulsión clónica y convulsión tónica fueron 107,50 ± 15,60 para el grupo Vehículo, 39,20 ± 14,92 para el grupo carbamazepina y 25,76 ± 7,07 para el grupo del Ejemplo 29, respectivamente. Hubo una diferencia muy significativa ( $P < 0,01$ ) tanto para el grupo del Ejemplo 29 como para el grupo de carbamazepina en comparación con el grupo de control del Vehículo. El grupo de carbamazepina se redujo en aproximadamente 68 veces en promedio en comparación con el Grupo Vehículo, una reducción relativa del 63 %; el grupo del Ejemplo 29 se redujo en aproximadamente 82 veces en promedio en comparación con el Grupo Vehículo, una reducción relativa del 76 %; el Ejemplo 29 se redujo en aproximadamente 14 veces en comparación con el grupo de carbamazepina, una reducción relativa del 36 %.

15 Por lo tanto, tanto el Ejemplo 29 como la carbamazepina que recibieron la misma dosis (10 mg/kg) redujeron significativamente los tiempos de convulsión clónica y convulsión tónica, y el efecto del Ejemplo 29 sobre la reducción de los tiempos de convulsiones fue significativamente superior al (aproximadamente el 36 %) de la carmazepina.

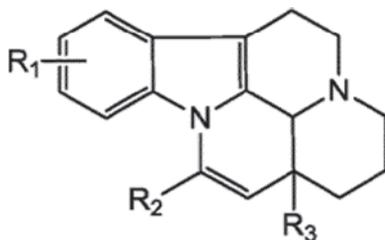
20 Finalmente, se detectó el efecto del Ejemplo 29 y la carbamazepina sobre el tiempo de duración de las convulsiones clónicas y las convulsiones tónicas. Los resultados mostraron que tanto el Ejemplo 29 como la carbamazepina acortaron significativamente el tiempo de duración de las convulsiones clónicas y las convulsiones tónicas encendidas por pentilentetrazol en macacos cangrejeros. El tiempo de duración de las convulsiones clónicas y las convulsiones tónicas fue de 11.6863,15 min para el grupo Vehículo, 4.7162,35 min para el grupo carbamazepina y 2.6160,99 min para el grupo del Ejemplo 29, respectivamente. Hubo una diferencia significativa ( $P < 0,05$ ) tanto para el grupo del Ejemplo 29 como para el grupo de carbamazepina en comparación con el grupo de control del Vehículo. El grupo de carbamazepina acortó 6,97 minutos en promedio en comparación con el Grupo Vehículo, una reducción relativa del 60 %; el Ejemplo 29 acortó 9,07 min en promedio en comparación con el grupo Vehículo, una reducción relativa del 78 %; el Ejemplo 29 acortó aproximadamente 2,1 min en comparación con el grupo de carbamazepina, una reducción relativa del 45 %.

30 Por lo tanto, tanto el Ejemplo 29 como la carbamazepina que recibieron la misma dosis (10 mg/kg) acortaron significativamente el tiempo de duración de las convulsiones clónicas y las convulsiones tónicas, y el efecto del Ejemplo 29 en acortar el tiempo duradero de las convulsiones clónicas y las convulsiones tónicas fue significativamente superior la (aproximadamente el 45 %) de carmazepina.

35 En conclusión, los resultados mostraron que los seis macacos cangrejeros machos inyectados por vía subcutánea con pentilentetrazol mostraron un patrón epileptiforme, de convulsiones y secreciones miotónicas; y el compuesto del Ejemplo 29 y la carbamazepina no solo prolongaron significativamente la latencia para la aparición de la epilepsia encendida por pentilentetrazol en macacos cangrejeros, sino también redujo significativamente los tiempos y el tiempo de duración de la convulsión clónica y la convulsión tónica en las 24 horas posteriores a la administración de pentilentetrazol. Los datos indicaron que el Ejemplo 29 fue superior a la carbamazepina en términos de las tres medidas de resultado principales de los efectos antiepilépticos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables o tautómeros del mismo,



(I)

5

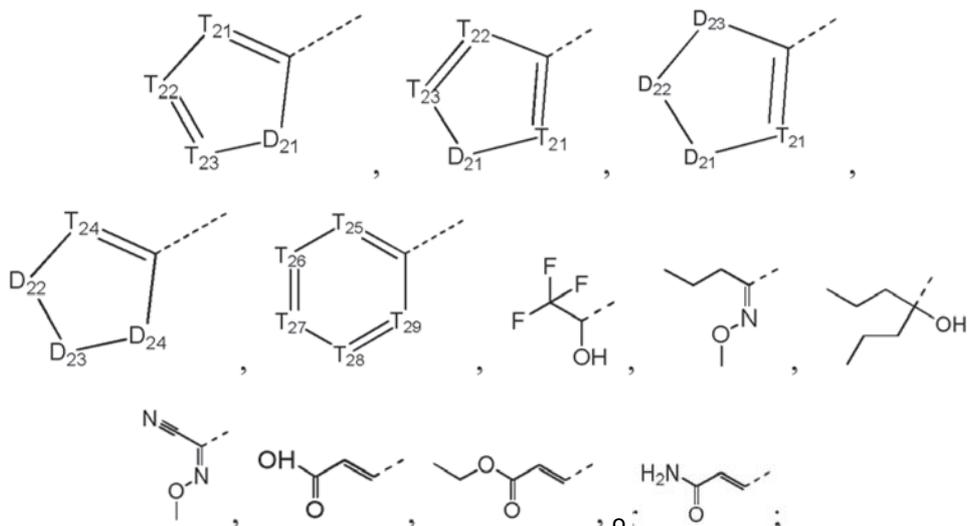
en la que:

10

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, CHO o COOH; o R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre el grupo, opcionalmente sustituido con R<sub>01</sub>, que consiste en C(=O)NH<sub>2</sub>, S(=O)NH<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, hidrocarbilo cíclico C<sub>3-10</sub>, hidrocarbilo heterocíclico C<sub>3-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido con clorohidrocarbilo C<sub>3-10</sub> o heterociclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido con ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub> o heterociclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, alqueno C<sub>1-10</sub> y heteroalqueno C<sub>1-10</sub>;

15

R<sub>2</sub> se selecciona entre



20

en la que:

de cero a dos de T<sub>21-23</sub> son N y el resto son C(R<sub>i</sub>);

25

D<sub>21</sub> se selecciona entre -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-, -C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-, -N(R<sub>d4</sub>)-, -C(=NR<sub>d5</sub>)-, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-, -S(=O)N(R<sub>d7</sub>)-, -O-, -S-, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- o -N(R<sub>d8</sub>)C(=O)N(R<sub>d9</sub>)-;

T<sub>24</sub> se selecciona entre N o C(R<sub>i</sub>);

30

D<sub>22-24</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-, -C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-, -N(R<sub>d4</sub>)-, -C(=NR<sub>d5</sub>)-, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-, -S(=O)N(R<sub>d7</sub>)-, -O-, -S-, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- o -N(R<sub>d8</sub>)C(=O)N(R<sub>d9</sub>)-;

de cero a dos de T<sub>25-29</sub> son N y el resto son C(R<sub>i</sub>);

opcionalmente, dos cualquiera de R<sub>i</sub> y R<sub>d1-d9</sub> se enlazan juntos a un átomo o grupo común para formar uno o dos anillos de 3 a 8 miembros;

35

R<sub>i</sub>, R<sub>d1</sub> y R<sub>d2</sub> OH, se seleccionan independientemente y por separado entre H, F, Cl, Br, I, CN, SH, NH<sub>2</sub>, CHO, COOH, C(=O)NH<sub>2</sub>, S(=O)NH<sub>2</sub> o S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; o

40

R<sub>i</sub>, R<sub>d1</sub> y R<sub>d2</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre el grupo, opcionalmente sustituido con R<sub>01</sub>, que consiste en alquilo C<sub>1-10</sub>, heteroalquil alquilo C<sub>1-10</sub>, hidrocarbilo cíclico C<sub>3-10</sub> o hidrocarbilo heterocíclico C<sub>3-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido con clorohidrocarbilo C<sub>3-10</sub> o heterociclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub> sustituido con ciclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub> o heterociclohidrocarbilo C<sub>3-10</sub>, alqueno C<sub>1-10</sub> y heteroalqueno C<sub>1-10</sub>;

R<sub>01</sub> se selecciona entre F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH<sub>2</sub>, CHO, COOH, C(=O)NH<sub>2</sub>, S(=O)NH<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o R<sub>02</sub>; R<sub>02</sub>

se selecciona entre alquilo C<sub>1-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alquilo heterocíclico C<sub>3-10</sub>, aminoacilo o un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 miembros;

"hetero-" representa un heteroátomo de un grupo que contiene un heteroátomo, que se selecciona entre el grupo que consiste en -C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-, -N(R<sub>d4</sub>)-, -C(=NR<sub>d5</sub>)-, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-, -S(=O)N(R<sub>d7</sub>)-, -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- y -N(R<sub>d8</sub>)C(=O)N(R<sub>d9</sub>)-;

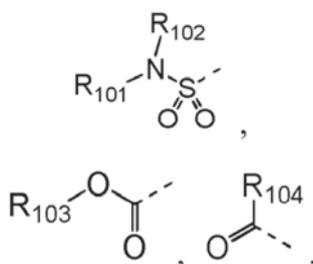
R<sub>d3-d9</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre H, NH<sub>2</sub> o R<sub>02</sub>;

R<sub>02</sub> está opcionalmente sustituido con R<sub>001</sub>;

R<sub>001</sub> se selecciona entre F, Cl, Br, I, CN, OH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), NH<sub>2</sub>, CHO, COOH, C(=O)NH<sub>2</sub>, S(=O)NH<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, trifluorometilo, aminometilo, hidroximetilo, metilo, metoxi, formilo, metoxicarbonilo, metanosulfonilo o metilsulfonilo; el número de R<sub>01</sub>, R<sub>001</sub>, el heteroátomo o el grupo que contiene heteroátomo se seleccionan por separado e independientemente entre 0, 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables y tautómeros del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

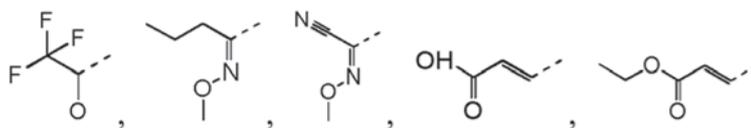
R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre H,



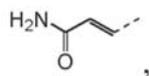
o R<sub>105</sub>;

R<sub>101-105</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> o heteroalquilo C<sub>1-6</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>001</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre hidrocarbilo cíclico insaturado de 5 o 6 miembros, hidrocarbilo heterocíclico insaturado de 5 o 6 miembros,



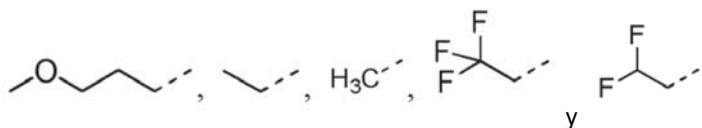
o



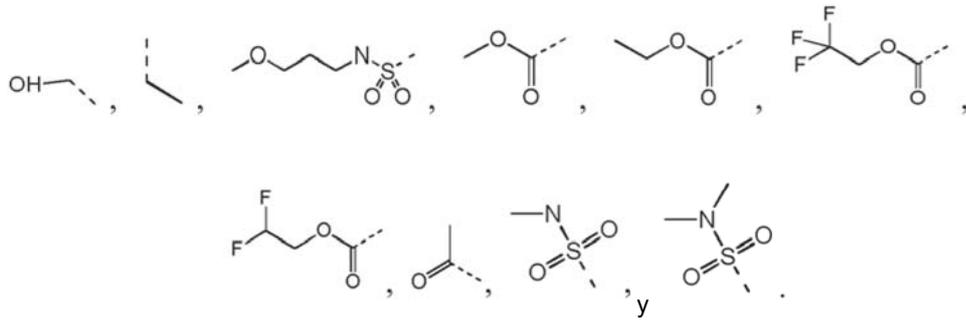
cada uno sustituido con 0, 1, 2 o 3 R<sub>01</sub>.

3. El compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables y tautómeros del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en la que:

R<sub>101-105</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre el grupo que consiste en H,



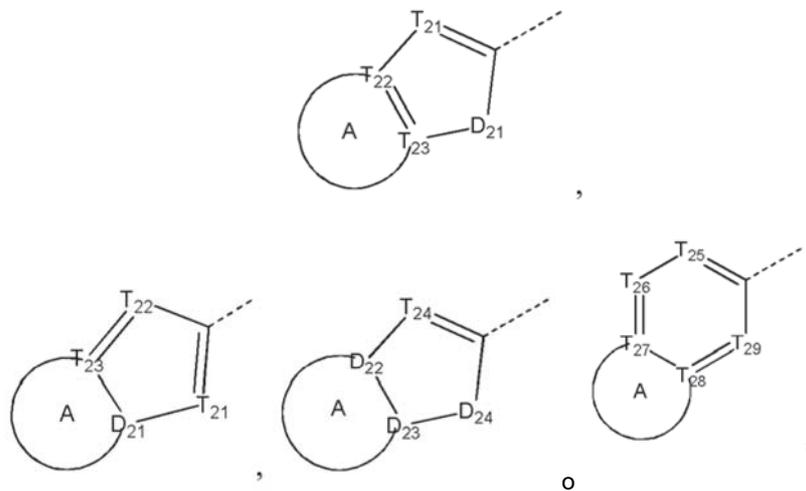
4. El compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables y tautómeros del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en la que: R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre el grupo que consiste en H,



5. El compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables y tautómeros del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R<sub>2</sub> se selecciona por separado e independientemente entre

10



15

en la que

A representa un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R<sub>t</sub>.

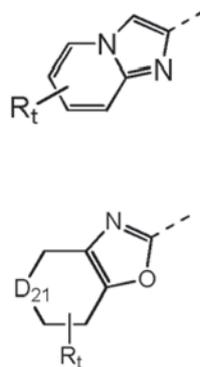
20

6. El compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables y tautómeros del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en la que

R<sub>2</sub> se selecciona por separado e independientemente entre

25

o



30

7. El compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables y tautómeros del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R<sub>t</sub> y R<sub>d1-d9</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre H, NH<sub>2</sub> o CN; o alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroalquilo C<sub>1-</sub>

6, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilo heterocíclico C<sub>3-6</sub>, un grupo heterocíclico insaturado de 5 o 6 miembros o aminoacilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>001</sub>;

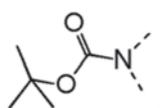
R<sub>t</sub> y R<sub>d1-d2</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre F, Cl, Br o I;

5 R<sub>t</sub> y R<sub>d1-d9</sub> preferiblemente se seleccionan por separado e independientemente entre alquilamino C<sub>1-6</sub>, N,N-di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcanóilo C<sub>1-6</sub>, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3-6</sub>, alquilamino heterocíclico C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, cicloalquil acilo C<sub>3-6</sub>, alcocarbonilo cíclico C<sub>3-6</sub>, cicloalquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilsulfinilo C<sub>3-6</sub>, aminoacilo o heterociclilo insaturado de 5 a 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>001</sub>;

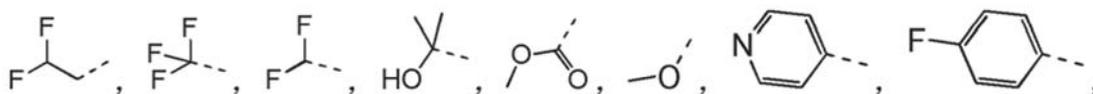
10 R<sub>t</sub> y R<sub>d1-d9</sub> se seleccionan más preferiblemente por separado e independientemente entre arilo de 5 a 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>001</sub>;

R<sub>t</sub> y R<sub>d1-d9</sub> más preferiblemente se seleccionan por separado e independientemente entre fenilo, piridilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>001</sub>.

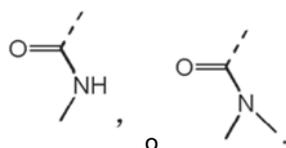
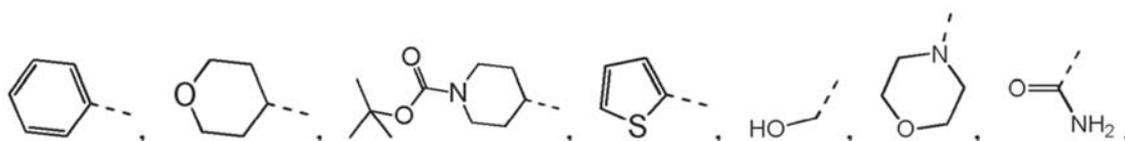
15 8. El compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables y tautómeros del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el heteroátomo o el grupo que contiene el heteroátomo se selecciona entre O, N, S, -C(=O)- o



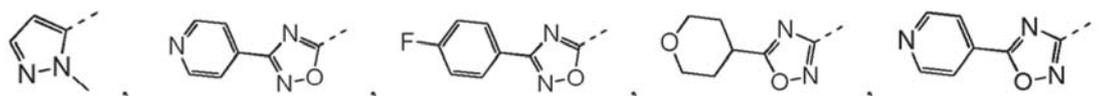
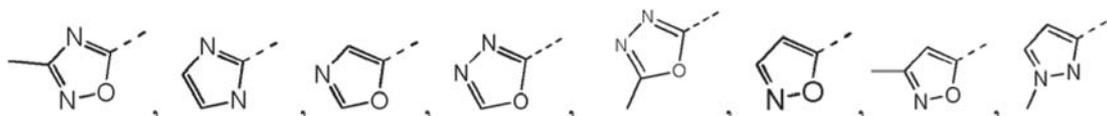
20 9. El compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables y tautómeros del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R<sub>t</sub> y R<sub>d1-d9</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre H, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CN,



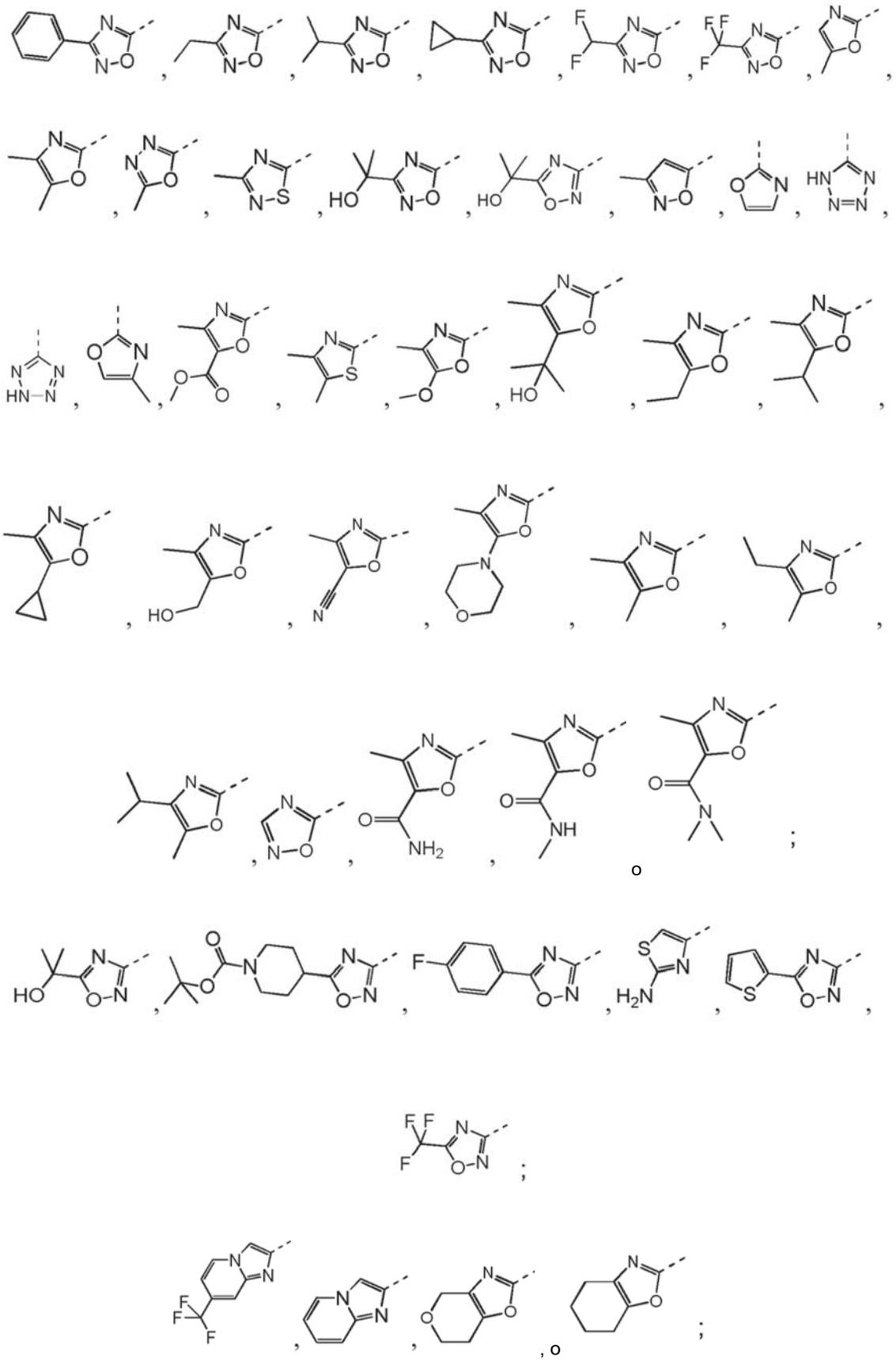
25

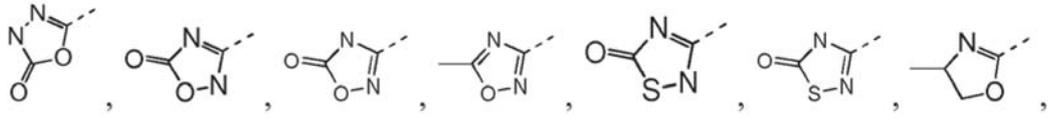


30 10. El compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables y tautómeros del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R<sub>1-3</sub> se seleccionan por separado e independientemente entre:

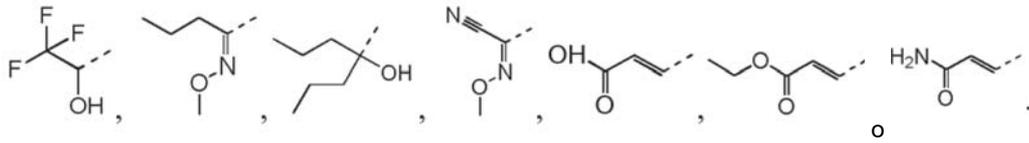
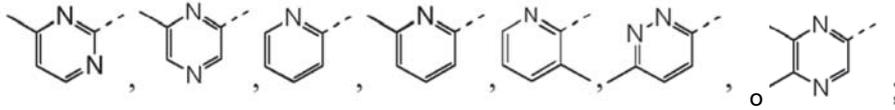
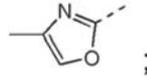


35



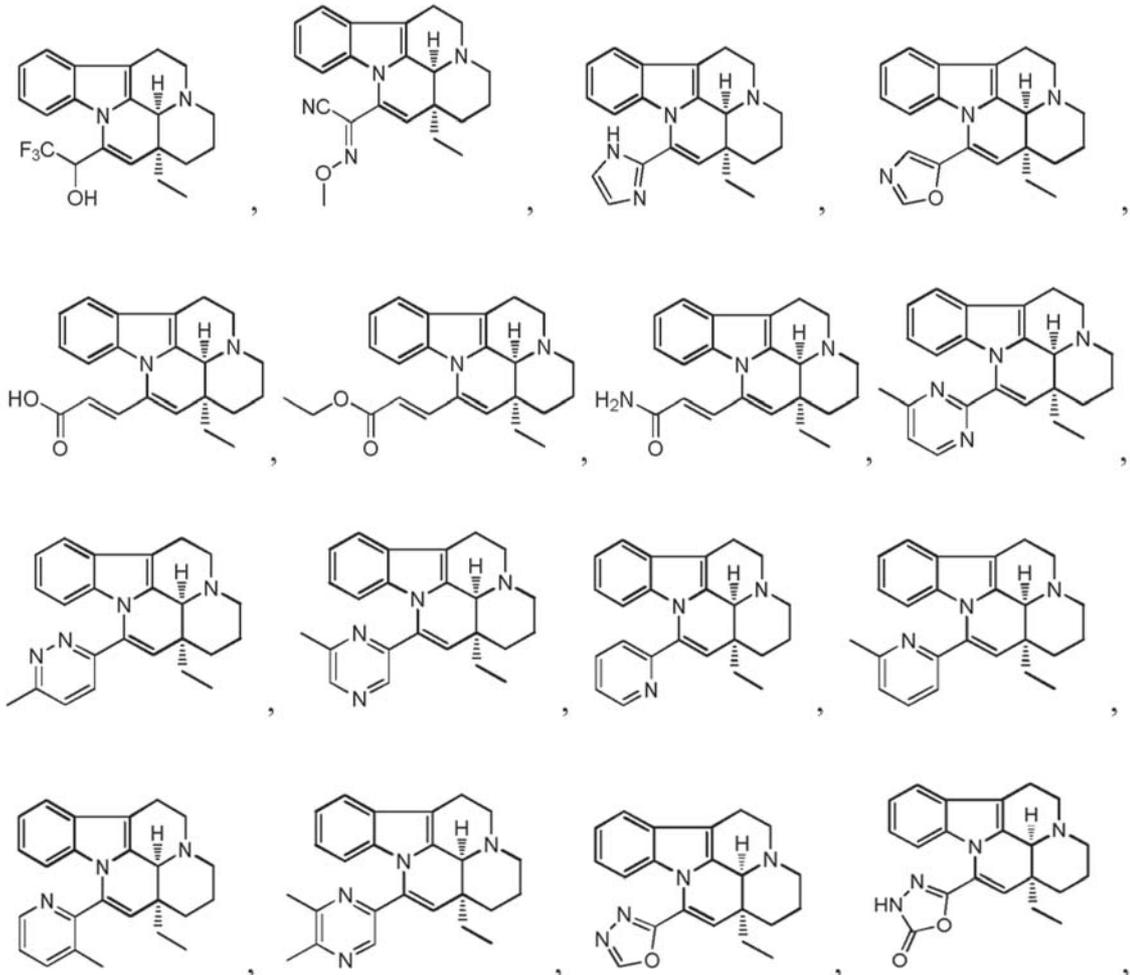


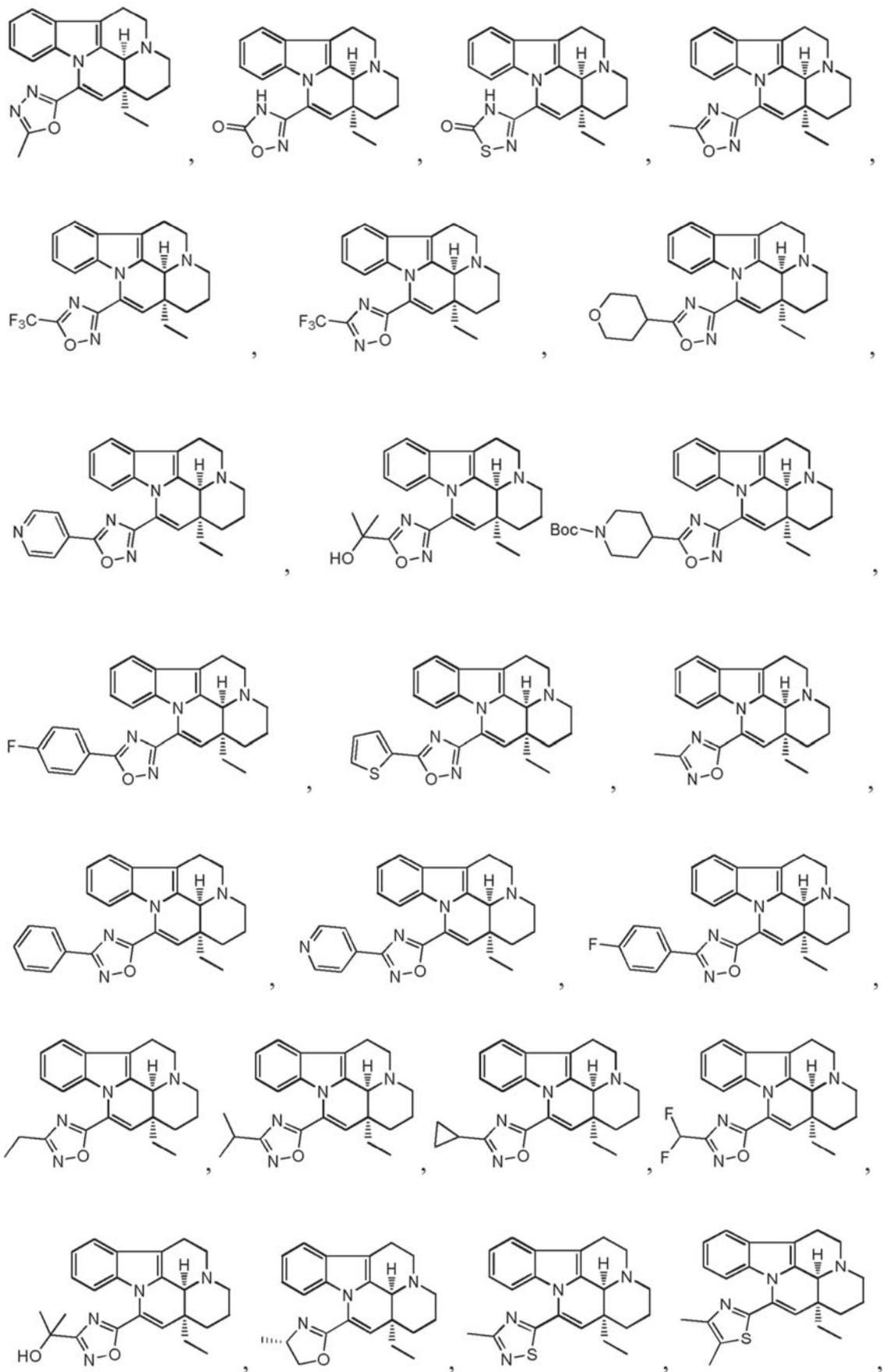
o

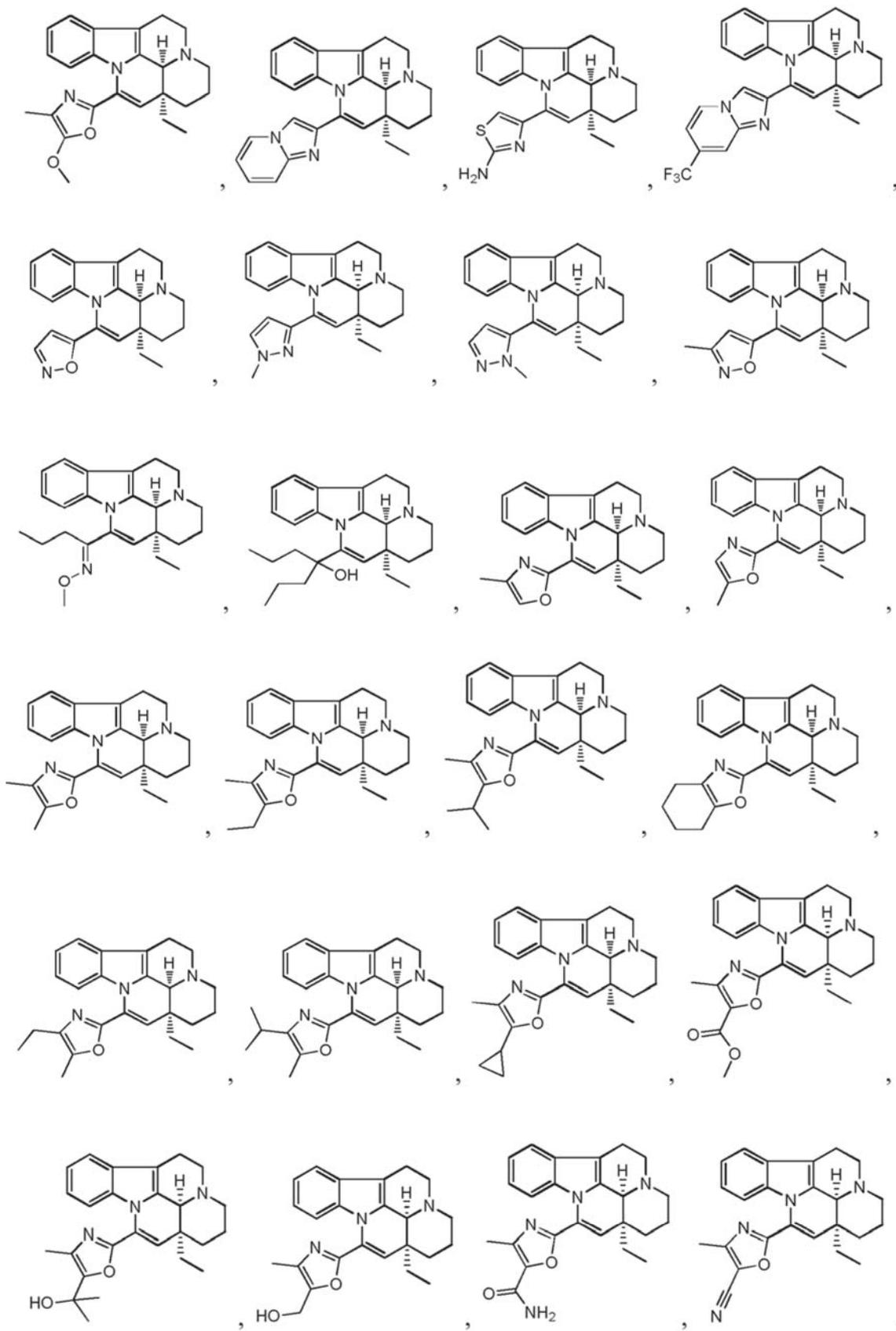


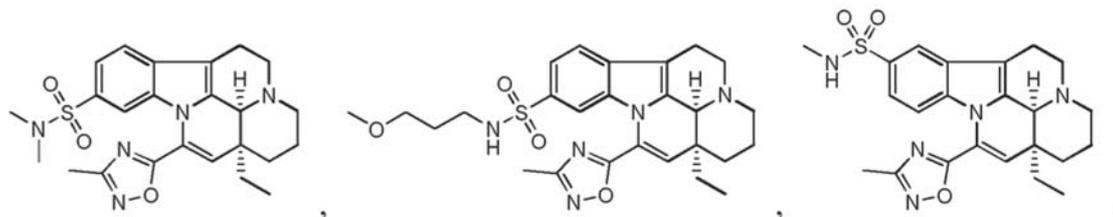
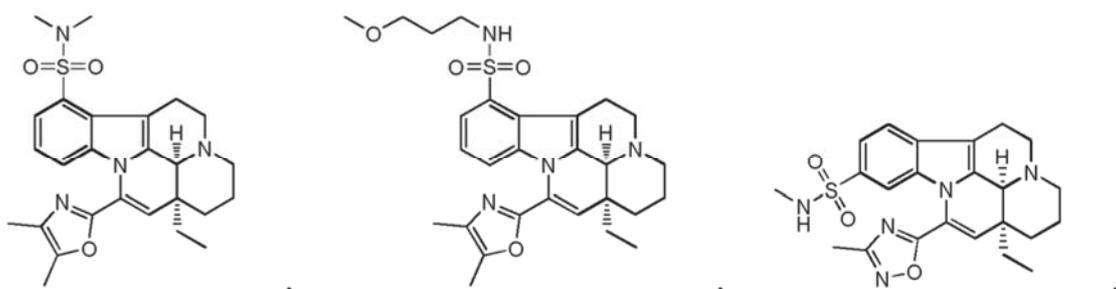
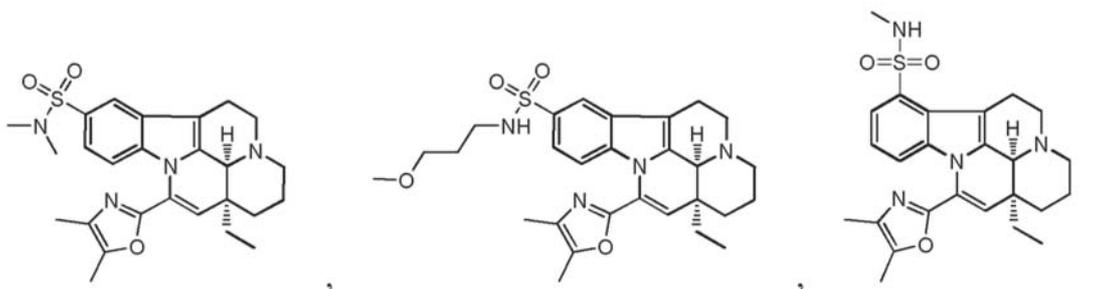
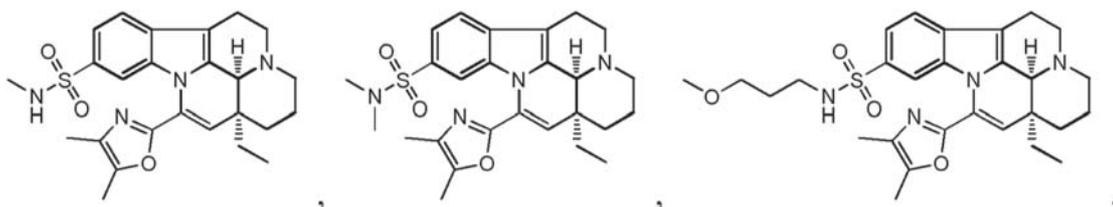
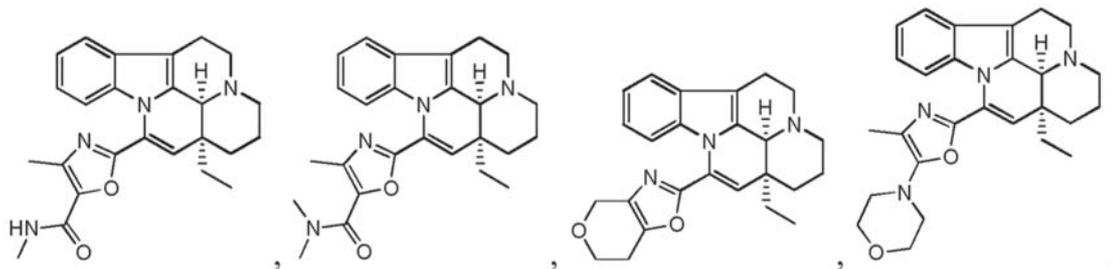
o

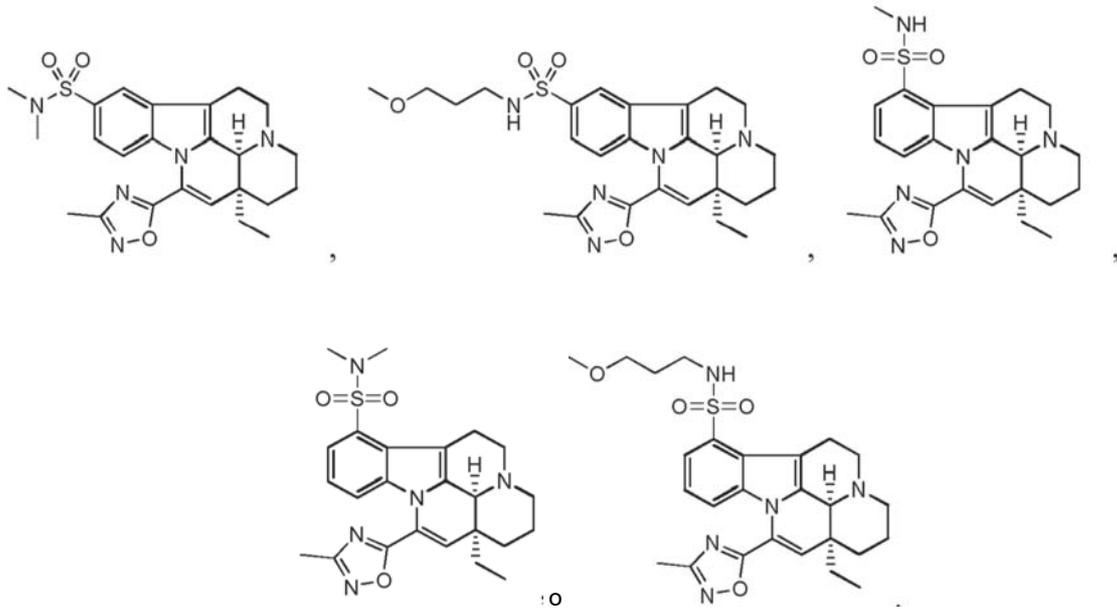
11. El compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables y tautómeros del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:











- 5 12. Compuesto y las sales y tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar la apoplejía cerebral o epilepsia.