



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 483**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4745** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05738868 .8**  
96 Fecha de presentación : **28.04.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1740584**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2007**

54 Título: **Derivado de quinolina condensada y su uso.**

30 Prioridad: **28.04.2004 JP 2004-134705**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2009**

73 Titular/es:  
**Takeda Pharmaceutical Company Limited**  
**1-1, Doshomachi 4-chome**  
**Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es: **Kajino, M.;**  
**Hird, N. W.;**  
**Tarui, Naoki;**  
**Banno, H.;**  
**Kawano, Y. y**  
**Inatomi, N.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 318 483 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivado de quinolina condensada y su uso.

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de quinolina condensada que tiene una acción superior como antagonista del receptor de taquiquinina, a un método para su producción, a una composición farmacéutica que comprende el compuesto, al uso del compuesto como un agente farmacéutico y similares.

## Técnica antecedente

10 Taquiquinina es un término genérico para un grupo de neuropéptidos, y en los mamíferos se conocen la sustancia P (en lo sucesivo SP), la neuroquinina A (abreviada en lo sucesivo NKA) y la neuroquinina B (abreviada en lo sucesivo NKB). Se sabe que estos péptidos se unen a sus receptores (neuroquinina 1, neuroquinina 2, neuroquinina 3, abreviadas en lo sucesivo NK1, NK2 y NK3, respectivamente) presentes *in vivo* para ejercer diversas actividades biológicas.

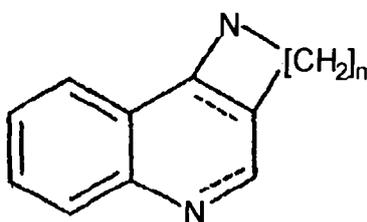
15 Particularmente, el antagonista del receptor NK2 se considera útil para la profilaxis o tratamiento de una patología dependiente de la neuroquinina A, y se considera útil para la profilaxis o tratamiento de enfermedades tales como enfermedades pulmonares (particularmente broncoespasmo debido a asma, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y anafilaxis pulmonar), enfermedades del tracto gastrointestinal (particularmente enteroespasmo, síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias del intestino, dispepsia no ulcerosa, reflujo esofágico y trastornos del tracto GI), enfermedades del sistema nervioso central (por ejemplo, melancolía, ansiedad), enfermedades urinarias (por ejemplo, disuria), dolor (por ejemplo, dolor neurótico, dolor asociado con enfermedades inflamatorias tales como reumatismo y similares) (Expert Opin. Ther. Targets, (2003) vol. 7(3), p. 343).

25 Hasta el momento actual se conocían antagonistas peptídicos selectivos del receptor NK2 (Br. J. Pharmacol., 1990, 100, 588-592 y documento WO 97/31941). Sin embargo, estos antagonistas peptídicos conocidos de NK2 muestran una actividad débil y son metabólicamente inestables y, por lo tanto, es difícil utilizarlos para obtener un agente profiláctico o terapéutico práctico.

30 Como antagonista del receptor NK2 no peptídico selectivo se conocen SR 48968 (Brit. J. Pharmacol. (1992), vol. 105, p. 77), GR-159897 (Bioorg. Med. Chem. Lett. (1994), vol. 4, p. 1951), CP 96345 (Science, 1991, vol. 251, p. 435), RP 67580 (Proc. Nat. Acad. Sci. 1991, vol. 88, p. 10208), ZD 7944 (Abstracts of Papers, Part 1, 214th National Meeting of the American Chemical Society, Las Vegas, NV, Sept 7-11, 1997, MEDI 264) y los indicados en los documentos WO 02/38547, WO 02/38548, WO 02/083663, WO 02/083664 y similares.

35 Además, como derivado de quinolina condensado con un heterociclo que contiene nitrógeno, se conocen los compuestos descritos en J. Org. Chem., 2000, 65, 655-666; J. Org. Chem., 2003, 68, 442-451; Org. Lett., 2001, 3, 2189-2191; Org. Lett., 2001, 3, 4217-4220; Tetrahedron 57, 2001, 5615-5624; Tetrahedron Letters 40, 1999, 1215-1218; Tetrahedron Letters 40, 1999, 3339-3342; Heterocycles, 2004, 63, 1685-1712; Patente de Estados Unidos número 5.288.725 y similares.

40 Journal of Medicinal Chemistry 35 (1992) 1845-1852 describe compuestos que tienen una estructura parcial representada por la fórmula



55 para el tratamiento de la enfermedad de reflujo esofágico.

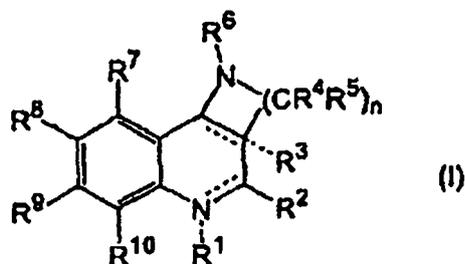
## Descripción de la invención

60 Hasta el momento actual no se ha encontrado un compuesto que tenga una potente acción antagonista del receptor NK2 que sea seguro y superior en duración (por ejemplo, absorbibilidad, metabolismo, cinética *in vivo*), como un agente terapéutico para las diversas enfermedades mencionadas anteriormente que se consideran producidas por una hiperestimulación del receptor NK2. De esta manera, se desea el desarrollo de un compuesto que tenga una nueva estructura química diferente de la de los antagonistas del receptor NK2 conocidos y que sea completamente satisfactorio como fármaco para la profilaxis o tratamiento de esta patología, así como una composición farmacéutica que contenga el compuesto como ingrediente activo.

## ES 2 318 483 T3

La presente invención proporciona un compuesto que tiene una nueva estructura química diferente de la de antagonistas del receptor NK2 conocidos, que muestra una acción superior como antagonista del receptor NK2 y que es completamente satisfactorio desde el punto de vista clínico considerando los aspectos de la seguridad y duración (por ejemplo, absorbibilidad, metabolismo, cinética *in vivo*) y similares, y una composición farmacéutica que contiene el compuesto como un ingrediente activo.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I)



en la que

R<sup>1</sup>

- (1) está sin sustituir,
- (2) es un átomo de hidrógeno,
- (3) es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo A o
- (4) es acilo;

R<sup>2</sup> es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (3) hidroxilo que tiene opcionalmente un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (4) amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidrocarbonados que tienen opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (5) un grupo representado por la fórmula  $-SR^{20}$  en la que R<sup>20</sup> es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (6) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)R^{21}$  en la que R<sup>21</sup> es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (7) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_2R^{22}$  en la que R<sup>22</sup> es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (8) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A o
- (9) acilo;

R<sup>3</sup>

- (1) está sin sustituir,
- (2) es un átomo de hidrógeno,

## ES 2 318 483 T3

(3) es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,

(4) es hidroxilo que tiene opcionalmente un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,

(5) es amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidrocarbonados que tienen opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,

(6) es un grupo representado por la fórmula  $-SR^{20}$  en la que  $R^{20}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,

(7) es un grupo representado por la fórmula  $-S(O)R^{21}$  en la que  $R^{21}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre los grupos de sustituyentes A,

(8) es un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_2R^{22}$  en la que  $R^{22}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A o

(9) acilo;

$R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y cada uno es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,

(3) hidroxilo que tiene opcionalmente un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,

(4) amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidrocarbonados que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,

(5) un grupo representado por la fórmula  $-SR^{20}$  en la que  $R^{20}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,

(6) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)R^{21}$  en la que  $R^{21}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,

(7) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_2R^{22}$  en la que  $R^{22}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A o

(8) acilo;

$R^6$  es

(1) (un grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A)-carbonilo,

(2) alquencarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,

(3) alquilarcarbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre

(i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,

(ii) amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidrocarbonados que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A y

(iii) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A o

(4) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A;

## ES 2 318 483 T3

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son iguales o diferentes y cada uno es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- 5 (2) halógeno,
- (3) ciano,
- 10 (4) nitro,
- (5) un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- 15 (6) hidroxilo que tiene opcionalmente un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (7) amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidrocarbonados que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- 20 (8) un grupo representado por la fórmula  $-SR^{20}$  en la que  $R^{20}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (9) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)R^{21}$  en la que  $R^{21}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- 25 (10) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_2R^{22}$  en la que  $R^{22}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- 30 (11) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A o
- (12) acilo;

n es un número entero de 1 a 5;

--- representa que está sin sustituir o un enlace sencillo;

--- representa un enlace sencillo o un doble enlace; y; el grupo de sustituyentes A consiste en

- 40 (1) alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno, (2') hidroxilo, (3') amino, (4') aril-carbonilamino  $C_{6-10}$  que tiene opcionalmente halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ , (5') aralquilo-oxicarbonilamino  $C_{7-12}$ , (6') alquil-carboniloxi  $C_{1-6}$ ,
- 45 (2) alqueno  $C_{2-5}$ ,
- (3) alquino  $C_{2-6}$ ,
- (4) arilo  $C_{6-10}$ ,
- 50 (5) aralquilo  $C_{7-19}$  que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos alcoxi  $C_{1-6}$ ,
- (6) hidroxilo,
- 55 (7) alquiloxi  $C_{1-6}$ ,
- (8) ariloxi  $C_{6-10}$ ,
- (9) aralquiloxi  $C_{7-12}$ ,
- 60 (10) alquil  $C_{1-6}$ -carboniloxi,
- (11) alqueno  $C_{2-6}$ -carboniloxi,
- 65 (12) alquino  $C_{2-6}$ -carboniloxi,
- (13) alquilo  $C_{1-6}$ ,

## ES 2 318 483 T3

- (14) ariltio C<sub>6-10</sub>
- (15) aralquiltio C<sub>7-12</sub>,
- 5 (16) carboxi,
- (17) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
- (18) alquenil C<sub>2-6</sub>-carbonilo,
- 10 (19) alquinil C<sub>2-6</sub>-carbonilo,
- (20) aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo,
- 15 (21) aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilo,
- (22) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
- (23) alqueniloxi C<sub>2-6</sub>-carbonilo,
- 20 (24) alquiniloxi C<sub>2-6</sub>-carbonilo,
- (25) ariloxi C<sub>6-10</sub>-carbonilo,
- 25 (26) aralquiloxi C<sub>7-12</sub>-carbonilo,
- (27) carbamoílo,
- (28) mono-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo,
- 30 (29) di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo,
- (30) aril C<sub>6-10</sub>-carbamoílo,
- 35 (31) aralquil C<sub>7-12</sub>-carbamoílo,
- (32) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>,
- (33) alquensulfonilo C<sub>2-6</sub>,
- 40 (34) alquinsulfonilo C<sub>2-6</sub>,
- (35) amino,
- 45 (36) mono-alquilamino C<sub>1-6</sub>,
- (37) di-alquilamino C<sub>1-6</sub>,
- (38) mono-alquenilamino C<sub>2-6</sub>,
- 50 (39) di-alquenilamino C<sub>2-6</sub>,
- (40) mono-alquinilamino C<sub>2-6</sub>,
- 55 (41) di-alquinilamino C<sub>2-6</sub>,
- (42) arilamino C<sub>6-10</sub>,
- (43) aralquilamino C<sub>7-12</sub>,
- 60 (44) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno; (2') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (3') mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, (4') hidroxilo, (5') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (6') carbamoilamino, (7') un grupo heterocíclico, (8') arilamino C<sub>6-10</sub>, (9') (grupo heterocíclico)-carbonilamino, y (10') alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- 65 (45) cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilamino,

## ES 2 318 483 T3

- (46) alquenil C<sub>2-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> y (2') un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 5 (47) alquinil C<sub>2-6</sub>-carbonilamino,
- (48) aril C<sub>6-10</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno, (2') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxil, amino y alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (3') alcoxi C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (4') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (5') ciano, (6') carboxil, (7') mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxil y alcoxi C<sub>1-6</sub>, (8') carbamoilo, (9') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (10') aminosulfonilo, (11') alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo y (12') un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub> y oxo (=O),
- 10 (49) aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilamino,
- (50) (grupo heterocíclico)-carbonilamino que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') amino, (2') alquilo C<sub>1-6</sub>, (3') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4') arilo C<sub>6-10</sub>, (5') oxo (=O) y (6') un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 15 (51) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino,
- (52) alquenil C<sub>2-6</sub>-sulfonilamino,
- 20 (53) alquinil C<sub>2-6</sub>-sulfonilamino,
- (54) aril C<sub>6-10</sub>-sulfonilamino,
- (55) aralquil C<sub>7-12</sub>-sulfonilamino,
- 25 (56) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos,
- (57) N-alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonil-N-alquilamino C<sub>1-6</sub>,
- 30 (58) ariloxil C<sub>6-10</sub>-carbonilamino,
- (59) aralquiloxil C<sub>7-12</sub>-carbonilamino,
- (60) carbamoilcarbonilamino,
- 35 (61) 3-alquil C<sub>1-6</sub>-ureido que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (2') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (3') carboxil, (4') hidroxil, (5') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (6') amino, (7') halógeno, (8') carbamoilo, (9') alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, (10') un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con oxo, y (11') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,
- 40 (62) 3-cicloalquil C<sub>3-8</sub>-ureido,
- (63) 3-aril C<sub>6-10</sub>-ureido que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno, (2') ciano, (3') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (4') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (5') alquilenodioxil C<sub>1-4</sub>, (6') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (7') carbamoilo y (8') un grupo heterocíclico,
- 45 (64) 3-alquil C<sub>1-6</sub>-3-aril C<sub>6-10</sub>-ureido,
- (65) 3-aralquil C<sub>7-12</sub>-ureido que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno, (2') ciano, (3') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (4') alcoxi C<sub>1-6</sub>, y (5') alquilenodioxil C<sub>1-4</sub>,
- 50 (66) 3-alcoxi C<sub>1-6</sub>-ureido,
- (67) 3-arilsulfonil C<sub>6-10</sub>-ureido,
- 55 (68) 3-(grupo heterocíclico)-ureido que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo heterocíclico,
- (69) piperidilureido que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>,
- 60 (70) ftalimido,
- 65

## ES 2 318 483 T3

(71) un grupo heterocíclico,

(72) halógeno,

5 (73) azido,

(74) nitro,

(75) ciano,

10 (76) oxo (=O),

(77) alquileo C<sub>1-6</sub>,

15 (78) alquilenodioxo C<sub>1-4</sub>,

(79) un grupo representado por la fórmula: R<sup>12</sup>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-en la que R<sup>12</sup> es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (3') aralquil C<sub>7-12</sub>-oxicarbonilo o (4') arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub>, y p es 0 ó 1, y

20 (80) un grupo representado por la fórmula: R<sup>15</sup>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- en la que R<sup>15</sup> es aril-carbonilo, y r es 0 ó 1,

o una sal del mismo.

25 (2.) El compuesto (I), en el que R<sup>6</sup> es

(1) (un grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A)-carbonilo,

30 (2) alquencilcarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,

(3) alquilcarbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre

35 (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A y

(ii) amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidrocarbonados que tienen opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A o

40 (4) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.

(3.) El compuesto de (1.), en el que

45 R<sup>1</sup>

(1) está sin sustituir,

50 (2) es un átomo de hidrógeno,

(3) es alquilo C<sub>1-6</sub>,

(4) es aralquilo C<sub>7-12</sub> o

55 (5) es alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;

R<sup>2</sup> es

60 (1) en átomo de hidrógeno,

(2) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') hidroxilo, (2') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (3') aralquilo C<sub>7-12</sub>, (4') mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, (5') N-alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonil-N-alquilamino C<sub>1-6</sub>, (6') amino, (7') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (8') aralquilo C<sub>7-12</sub>-carbonilamino y (9') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos,

65

## ES 2 318 483 T3

- (3) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,
- (4) arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno, (2') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente hasta 3 halógenos, (3') ciano, (4') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (5') alquil C<sub>1-6</sub>-tio,
- (5) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o
- (6) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') hidroxilo, (2'') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (3'') aralquilo C<sub>7-19</sub> que tiene opcionalmente alcoxi C<sub>1-6</sub>, (4'') aralquilo C<sub>7-12</sub>, (5'') aralquilo C<sub>7-12</sub>-carbonilo, (6'') mono-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y (7'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo;

R<sup>3</sup>

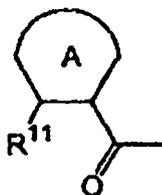
- (1) está sin sustituir,
- (2) es un átomo de hidrógeno o
- (3) es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>6</sup>

- (1) es un grupo representado por la fórmula



en la que el anillo A es ciclopentano, ciclohexano o biciclo [2.2.2]octano;

R<sup>11</sup> es

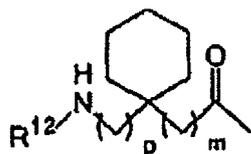
- (1'') amino,
- (2'') aralquilamino C<sub>7-12</sub>,
- (3'') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1''') halógeno, (2''') hidroxilo, (3''') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (4''') mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, (5''') morfolino, (6''') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (7''') carbamoilamino, (8''') un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, (9''') arilamino C<sub>6-10</sub>, (10''') (un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros)-carbonilamino y (11''') alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- (4'') alquenoil C<sub>2-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1''') arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> y (2'') un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (5'') cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilamino,
- (6'') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1''') halógeno, (2'') ciano, (3'') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente amino o alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (4'') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (5'') hidroxilo-alquilo C<sub>1-6</sub>, (6'') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (7'') carboxilo, (8'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (9'') mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub> que tiene opcional-

## ES 2 318 483 T3

mente hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>, (10'') carbamoilo, (11'') halógeno-alcoxi C<sub>1-6</sub>, (12'') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (13'') aminosulfonilo, (14'') alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo y (15'') un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, o un grupo de anillo condensado de anillo benceno y heterociclo de 5 ó 6 miembros, que puede tener sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub> y oxo,

- (7') aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilamino,
- (8') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,
- (9') (un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, o grupo de anillo condensado de anillo benceno y heterociclo de 5 ó 6 miembros)-carbonilamina, que puede tener sustituyentes seleccionados entre (1'') amino, (2'') alquilo C<sub>1-6</sub>, (3'') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4'') arilo C<sub>6-10</sub>, (5'') oxo y (6'') un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (10') aril C<sub>6-10</sub>-sulfonilamino,
- (11') carbamoilcarbonilamino,
- (12') 3-alquil C<sub>1-6</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') hidroxilo, (2'') carboxi, (3'') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (4'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (5'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (6'') amino, (7'') halógeno, (8'') carbamoilo,
- (9'') alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, (10'') un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con oxo y (11'') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,
- (13') 3-cicloalquil C<sub>3-8</sub>-ureído,
- (14') 3-aril C<sub>6-10</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4'') alquilo C<sub>1-6</sub>, (5'') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (6'') metilendioxi, (7'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (8'') carbamoilo y (9'') un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros,
- (15') 3-alquil C<sub>1-6</sub>-3-aril C<sub>6-10</sub>-ureído,
- (16') 3-aralquil C<sub>7-12</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno y (2'') alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- (17') 3-alcoxi C<sub>1-6</sub>-ureído,
- (18') 3-arilsulfonil C<sub>6-10</sub>-ureído,
- (19') 3-(grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, o grupo de anillo condensado de anillo benceno y heterociclo de 5 ó 6 miembros)-ureído, que puede tener un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,
- (20') piperidilureído que tiene opcionalmente alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o
- (21') ftalimido,

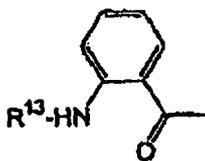
(2) un grupo representado por la fórmula



en la que R<sup>12</sup> es (1') un átomo de hidrógeno, (2') arilcarbonil C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (3') aralquil C<sub>7-12</sub>-oxicarbonilo o (4') aril C<sub>6-10</sub>-aminocarbonilo; m es 0 ó 1; y p es 0 ó 1,

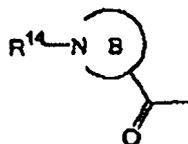
ES 2 318 483 T3

- (3) un grupo representado por la fórmula



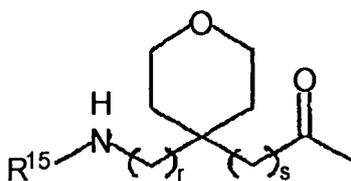
en la que R<sup>13</sup> es aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo,

- 15 (4) un grupo representado por la fórmula



en la que el anillo B es un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina, cada uno opcionalmente sustituido con amino; R<sup>14</sup> es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aralquilo C<sub>7-13</sub>, (3') alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, (4') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo, (5') aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilo, (6') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o (7') aralquil C<sub>7-12</sub>-carbamoílo,

- 30 (5) alquénil C<sub>2-5</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1') carboxi, (2') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (3') aril C<sub>6-10</sub>-aminocarbonilo,
- 35 (6) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre (1') amino, (2') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilamino, (3') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino y (4') un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, o un grupo de anillo condensado de anillo benceno y heterociclo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con oxo,
- 40 (7) 1,2,3,4-tetrahidronaftilcarbonilo,
- (8) pirrolidinilo que tiene aralquilo C<sub>7-12</sub>, o
- (9) un grupo representado por la fórmula



55 en la que R<sup>15</sup> es aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo; r es 0 ó 1; y s es 0 ó 1;

R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno;

60 R<sup>8</sup> es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (5) aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo, (6) alcoxi C<sub>1-6</sub>, (7) ariloxi C<sub>6-10</sub> o (8) sulfamoílo;

R<sup>9</sup> es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo C<sub>1-6</sub> o (5) alcoxi C<sub>1-6</sub>;

65 R<sup>10</sup> es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C<sub>1-6</sub> o (4) alcoxi C<sub>1-6</sub>; y n es 2 ó 3,

## ES 2 318 483 T3

(4.) El compuesto de (1.) o (2.), en el que

R<sup>1</sup>

- 5 (1) está sin sustituir,  
(2) es un átomo de hidrógeno,  
10 (3) es alquilo C<sub>1-6</sub> o  
(4) es alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;

R<sup>2</sup> es

- 15 (1) un átomo de hidrógeno,  
(2) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') hidroxilo, (2') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (3') aralquilo C<sub>7-12</sub>, (4') mono-alquilamino C<sub>1-6</sub> y (5') N-alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonil-N-alquilamino C<sub>1-6</sub>,  
20 (3) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,  
(4) arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno, (2') alquilo C<sub>1-5</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (3') ciano y (-4') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o  
25 (5) un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1') hidroxilo, (2') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (3') aralquilo C<sub>7-12</sub> que tiene opcionalmente alcoxi C<sub>1-6</sub> y (4') aralquilo C<sub>7-12</sub>;

R<sup>3</sup>

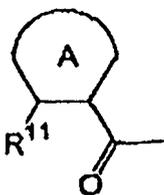
- 35 (1) está sin sustituir,  
(2) es un átomo de hidrógeno o  
(3) es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>6</sup> es

- (1) un grupo representado por la fórmula



55 en la que el anillo A es ciclopentano, ciclohexano o biciclo[2.2.2]octano;

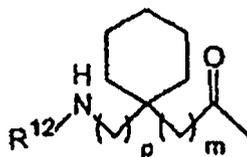
R<sup>11</sup> es

- 60 (1') amino,  
(2') aralquilamino C<sub>7-12</sub>,  
65 (3') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') hidroxilo, (3'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (4'') di-alquilamino C<sub>1-6</sub> y (5'') morfolino,

## ES 2 318 483 T3

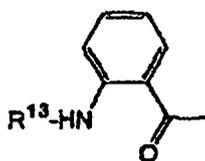
- (4') cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilamino,
- (5') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') alquilo C<sub>1-6</sub>, (4'') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (5'') hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, (6'') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (7'') carboxi y (8'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
- (6') aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilamino,
- (7') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,
- (8') (un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros)-carbonilamino,
- (9') piperidinocarbonilamino,
- (10') aril C<sub>6-10</sub>-sulfonilamino,
- (11') 3-alquil C<sub>1-6</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') hidroxi, (2'') carboxi, (3'') alcoxi C<sub>1-6</sub> y (4'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
- (12') 3-cicloalquil C<sub>3-8</sub>-ureído,
- (13') 3-aril C<sub>5-10</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4'') alquilo C<sub>1-6</sub>, (5'') alcoxi C<sub>1-6</sub> y (6'') metilendioxi,
- (14') 3-aralquil C<sub>7-12</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno y (2'') alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- (15') 3-(grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros)-ureído,
- (16') piperidinoureído que tiene opcionalmente alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo o
- (17') ftalimido,

- (2) un grupo representado por la fórmula



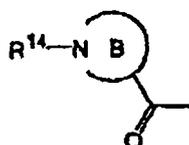
en la que R<sup>12</sup> es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> o (3') aralquil C<sub>7-12</sub>-oxicarbonilo; m es 0 ó 1; y p es 0 ó 1,

- (3) un grupo representado por la fórmula



en la que R<sup>13</sup> es aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo,

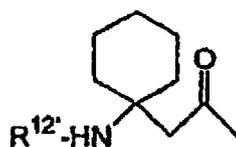
- (4) un grupo representado por la fórmula





## ES 2 318 483 T3

- (5') alquil C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') hidróxi, (2'') alcoxi C<sub>1-6</sub> y (3'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
- (6') cicloalquil C<sub>3-8</sub>-aminocarbonilo,
- (7') aril C<sub>6-10</sub>-aminocarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') halógeno-alquilo C<sub>1-5</sub>, (4'') alquilo C<sub>1-6</sub>, (5'') alcoxi C<sub>1-6</sub> y (6'') metilendioxi,
- (8') aralquil C<sub>7-12</sub>-aminocarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno y (2'') alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- (9') (un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros)-aminocarbonilo o
- (10') piperidinoaminocarbonilo que tiene opcionalmente alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o
- (2) un grupo representado por la fórmula

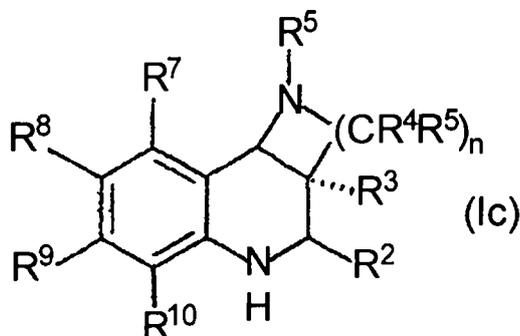


en la que R<sup>12'</sup> es aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo.

- (9.) El compuesto de (1.) o (2.), en el que R<sup>8</sup> es un átomo de hidrógeno o halógeno.
- (10.) El compuesto de (1.) o (2.), en el que R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno o halógeno.
- (11.) El compuesto de (1.) o (2.), en el que R<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o halógeno.
- (12.) El compuesto de (1.) o (2.), en el que n es 2.
- (13.) N-((1R,2S)-2-{{(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil}ciclohexil}benzamida o una sal de la misma.
- (14.) N-fenil-N'-((1R,2S)-2-{{(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil}ciclohexil)urea o una sal de la misma.
- (15.) 2-metil-N-((1R,2S)-2-{{(3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil}ciclohexil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida o una sal de la misma.
- (16.) N-((1R,2S)-2-{{(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil}ciclohexil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida o una sal de la misma.
- (17.) 4-(1H-imidazol-2-il)-N-((1R,2S)-2-{{(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil}ciclohexil)benzamida o una sal de la misma.
- (18.) N-((1R,2S)-2-{{(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil}ciclohexil)-N'-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]urea o una sal de la misma.
- (19.) 4-ciano-N-((1R,2S)-2-{{(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil}ciclohexil)benzamida o una sal de la misma.
- (20.) N-((1R,2S)-2-{{(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil}ciclohexil)-4-(trifluorometil)benzamida o una sal de la misma.
- (21.) 4-(Dimetilamino)-N-((1R,2S)-2-{{(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil}ciclohexil)benzamida o una sal de la misma.
- (22.) N-((1R,2S)-2-{{(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil}ciclohexil)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal de la misma.
- (23.) 4-(Difluorometoxi)-N-((1R,2S)-2-{{(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil}ciclohexil)benzamida o una sal de la misma.

ES 2 318 483 T3

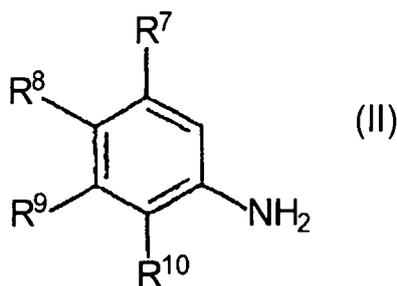
- (24.) N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4'-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-4-(metilamino)benzamida o una sal de la misma.
- (25.) Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (Ic)



en la que R<sup>6'</sup> es

- (1) (un grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A)-carbonilo,
- (2) alquenilcarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A o
- (3) alquilcarbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre
  - (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A y
  - (ii) amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidrocarbonados que tienen opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
 y los otros símbolos y los sustituyentes del grupo A son como se han definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, que comprende

[1] someter a un compuesto representado por la fórmula (II)



en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (III)

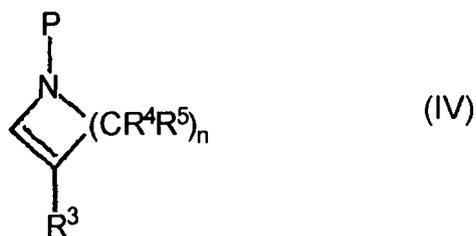


en la que R<sup>2</sup> es como se ha definido en (1.) o una sal del mismo, y

ES 2 318 483 T3

un compuesto representado por la fórmula (IV)

5

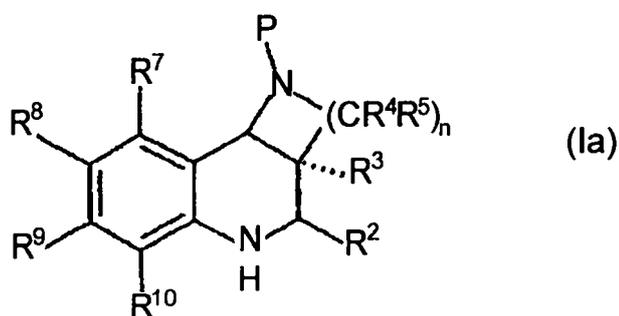


10

15

en la que P es un grupo protector, y los otros símbolos son como se han definido en (1.) o una sal del mismo, a una reacción de condensación para dar un compuesto representado por la fórmula (Ia)

20



25

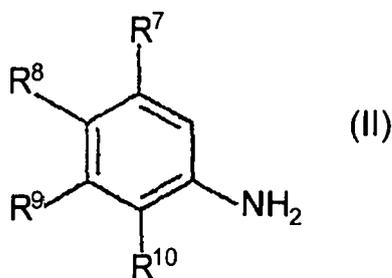
30

en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, y después eliminar el grupo protector P, o

35

[2] someter a un compuesto representado por la fórmula (II)

40



45

50

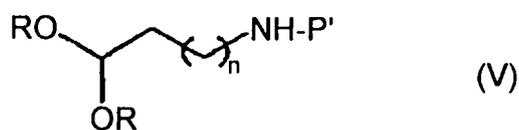
en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (III)

55



en la que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, y un compuesto representado por la fórmula (V)

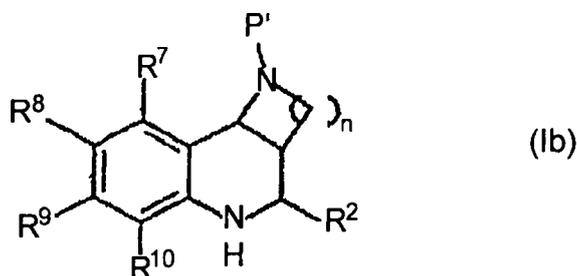
60



65

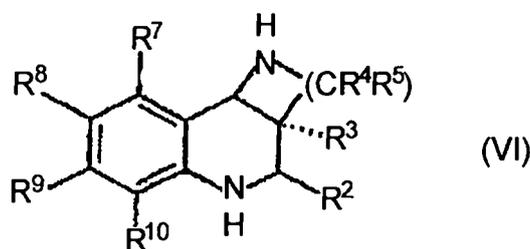
## ES 2 318 483 T3

en la que Rs son iguales o diferentes y cada uno es alquilo C<sub>1-6</sub>, P' es un grupo protector, y n es como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, a una reacción de condensación para dar un compuesto representado por la fórmula (Ib)



20

en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, y después eliminar el grupo protector P', y hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VI)



35

en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, que se obtiene en los puntos [1] ó [2] anteriores, con un compuesto representado por la fórmula (VII)



donde R<sup>6</sup> es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo.

- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- (26.) Un antagonista del receptor NK2 que comprende un compuesto de (1.) ó (2.), o una sal del mismo.
  - (27.) un agente para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad dependiente de neuroquinina A que comprende un compuesto de (1.) o (2.), o una sal del mismo.
  - (28.) Un agente farmacéutico que comprende el compuesto de (1.) o (2.).
  - (29.) El agente farmacéutico de (17.) que es un antagonista del receptor NK2.
  - (30.) El agente farmacéutico de (17.) que es un agente para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad dependiente de neuroquinina A.
  - (31.) El agente farmacéutico de (17.) que es un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades gastrointestinales funcionales.
  - (32.) El agente farmacéutico de (17.) que es un agente para la profilaxis o tratamiento del síndrome del intestino irritable o dispepsia no ulcerosa.
  - (33.) Uso del compuesto de (1.) o (2.) para la producción de un antagonista del receptor de NK2.
  - (34.) Uso del compuesto de (1.) o (2.) para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad dependiente de neuroquinina A.
  - (35.) Uso del compuesto de (1.) o (2.) para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades gastrointestinales funcionales.

**Descripción detallada de la invención**

Ya que el compuesto (I) y una sal del mismo de acuerdo con la presente invención tienen una acción antagonista del receptor NK2 y muestran menos toxicidad, son particularmente útiles como agentes para la profilaxis o tratamiento de trastornos gastrointestinales funcionales, y son sustituyentes que pueden mencionarse para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, por ejemplo,

- (1) alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,
- (2) alqueno C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado posteriormente,
- (3) alquino C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,
- (4) cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexil (es decir, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.2]octilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,
- (5) arilo C<sub>6-10</sub> (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,
- (6) aralquilo C<sub>7-12</sub> (por ejemplo, bencilo, fenetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, y similares.

Como el "acrilo" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> o R<sup>10</sup>, pueden mencionarse, por ejemplo,

- (1) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de los sustituyentes A que se menciona más adelante,
- (2) alqueno C<sub>2-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, etenilcarbonilo, 1-propenilcarbonilo, 2-propenilcarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,
- (3) alquino C<sub>2-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, etinilcarbonilo, 1-propinilcarbonilo, 2-propinilcarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,
- (4) cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,
- (5) aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo (por ejemplo, benzoílo, 1-naftoílo, 2-naftoílo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,
- (6) aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, 1-naftilmetilcarbonilo, 2-naftilmetilcarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,
- (7) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,
- (8) alqueno C<sub>2-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, eteniloxicarbonilo, 1,1-propeniloxicarbonilo, 2-propeniloxicarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,
- (9) alquino C<sub>2-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, etiniloxicarbonilo, 1-propiniloxicarbonilo, 2-propiniloxicarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,

## ES 2 318 483 T3

(10) cicloalquiloxi  $C_{3-6}$ -carbonilo (por ejemplo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,

5 (11) ariloxi  $C_{6-10}$ -carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,

10 (12) aralquiloxi  $C_{7-12}$ -carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, 1-naftilmetoxicarbonilo, 2-naftilmetoxicarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,

15 (13) carbamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido con (1') alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (2') alqueno  $C_{2-6}$  (por ejemplo, etenilo, 1-propeno, 2-propeno, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (3') alquino  $C_{2-6}$  (por ejemplo, etinilo, 1-propino, 2-propino, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (4') cicloalquilo  $C_{3-6}$  (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (5') arilo  $C_{6-10}$  (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (6') aralquilo  $C_{7-12}$  (por ejemplo, bencilo, fenetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (7') alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (8') alqueno  $C_{2-6}$ -carbonilo (por ejemplo, etenilcarbonilo, 1-propenilcarbonilo, 2-propenilcarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (9') alquino  $C_{2-6}$ -carbonilo (por ejemplo, etinilcarbonilo, 1-propinilcarbonilo, 2-propinilcarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (10') cicloalquil  $C_{3-6}$ -carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (11') aril  $C_{6-10}$ -carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (12') aralquil  $C_{7-12}$ -carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, 1-naftilmetilcarbonilo, 2-naftilmetilcarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (13') alcoxi  $C_{2-6}$ -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (14') alqueno  $C_{2-6}$ -carbonilo (por ejemplo, eteniloxicarbonilo, 1-propeniloxicarbonilo, 2-propeniloxicarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (15') alquino  $C_{2-6}$ -carbonilo (por ejemplo, etiniloxicarbonilo, 1-propiniloxicarbonilo, 2-propiniloxicarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (16') cicloalquilo  $C_{3-6}$ -carbonilo (por ejemplo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, (17') arilo  $C_{6-10}$ -carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante, y (18') aralquilo  $C_{7-12}$ -carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, 1-naftilmetoxicarbonilo, 2-naftilmetoxicarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A que se menciona más adelante,

(14) sulfamoilo,

y similares.

El grupo de sustituyentes A:

65 (1) alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (2') hidróxido, (3') amino, (4') aril  $C_{6-10}$ -carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino, etc.), estililcarbonilamino, que tiene opcionalmente halógeno-alquilo  $C_1-C_6$  (por ejemplo, trifluorometilo, etc.), (5') aralquil  $C_{7-12}$ -oxicarbonilamino (por ejemplo, bencilo-

## ES 2 318 483 T3

xicarbonilamino, etc.), (6') alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, sec-butilcarboniloxi, terc-butilcarboniloxi, pentilcarboniloxi, hexilcarboniloxi, etc.),

- 5 (2) alquenil C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etc.),
- (3) alquinilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, etc.),
- 10 (4) arilo C<sub>6-10</sub> (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.),
- (5) aralquilo C<sub>7-19</sub> (por ejemplo, bencilo, fenetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, tritilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etc.),
- 15 (6) hidroxil,
- (7) alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etc.),
- 20 (8) ariloxi C<sub>6-10</sub> (por ejemplo, fenoxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi, etc.),
- (9) aralquiloxi C<sub>7-12</sub> (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, 1-naftilo metoxi, 2-naftilmetoxi, etc.),
- 25 (10) alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, sec-butilcarboniloxi, terc-butilcarboniloxi, pentilcarboniloxi, hexilcarboniloxi, etc.),
- (11) alquenil C<sub>2-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, etenilcarboniloxi, 1-propenilcarboniloxi, 2-propenilcarboniloxi, etc.),
- 30 (12) alquinil C<sub>2-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, etinilcarboniloxi, 1-propinilcarboniloxi, 2-propinilcarboniloxi, etc.),
- (13) alquiltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio, etc.),
- 35 (14) ariltio C<sub>6-10</sub> (por ejemplo, feniltio, 1-naftiltio, 2-naftiltio, etc.),
- (15) aralquiltio C<sub>7-12</sub> (por ejemplo, benciltio, fenetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, etc.),
- 40 (16) carboxil,
- (17) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, etc.),
- 45 (18) alquenil C<sub>2-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, etenilcarbonilo, 1-propenilcarbonilo, 2-propenilcarbonilo, etc.),
- (19) alquinil C<sub>2-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, etinilcarbonilo, 1-propinilcarbonilo, 2-propinilcarbonilo, etc.),
- (20) aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo, (por ejemplo, benzoílo, 1-naftoílo, 2-naftoílo, etc.),
- 50 (21) aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, 1-naftilmetilcarbonilo, 2-naftilmetilcarbonilo, etc.),
- (22) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.),
- 55 (23) alqueniloxi C<sub>2-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, eteniloxicarbonilo, 1-propeniloxicarbonilo, 2-propeniloxicarbonilo, etc.),
- 60 (24) alquiniloxi C<sub>2-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, etiniloxicarbonilo, 1-propiniloxicarbonilo, 2-propiniloxicarbonilo, etc.),
- (25) ariloxi C<sub>6-10</sub>-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo, etc.),
- 65 (26) aralquiloxi C<sub>7-12</sub>-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, 1-naftilmetoxicarbonilo, 2-naftilmetoxicarbonilo, etc.),

## ES 2 318 483 T3

- (27) carbamoilo,
- (28) mono-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butilcarbamoilo, isobutilcarbamoilo, sec-butilcarbamoilo, terc-butilcarbamoilo, pentilcarbamoilo, hexilcarbamoilo, etc.),
- (29) di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, dipropilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo, etc.),
- (30) aril C<sub>6-10</sub>-carbamoilo (en la presente memoria, en algunas ocasiones se abrevia como aril C<sub>6-10</sub>-aminocarbonilo) (por ejemplo, fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo, etc.),
- (31) aralquil C<sub>7-12</sub>-carbamoilo (por ejemplo, bencilcarbamoilo, fenetilcarbamoilo, naftilmetilcarbamoilo, etc.),
- (32) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, etc.),
- (33) alquenilsulfonilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, etenilsulfonilo, 1-propenilsulfonilo, 2-propenilsulfonilo, etc.),
- (34) alquinilsulfonilo C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, etinilsulfonilo, 1-propinilsulfonilo, 2-propinilsulfonilo, etc.),
- (35) amino,
- (36) mono-alquilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamina, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, etc.),
- (37) di-alquilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino, etc.),
- (38) mono-alquenilamino C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, etenilamino, 1-propenilamino, 2-propenilamino, etc.),
- (39) di-alquenilamino C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, dietenilamino, di(1-propenil)amino, di(2-propenil)amino, etc.),
- (40) mono-alquinilamino C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, etinilamino, 1-propinilamino, 2-propinilamino, etc.),
- (41) di-alquinilamino C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, dietinilamino, di(1-propinil)amino, di(2-propinil)amino, etc.),
- (42) arilamino C<sub>6-10</sub>, (por ejemplo, fenilamino, etc.),
- (43) aralquilamino C<sub>7-12</sub> (por ejemplo, bencilamino, etc.),
- (44) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, sec-butilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, hexilcarbonilamino, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (2') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxi carbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.), (3') mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamina, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino) opcionalmente sustituido con hidroxilo, (4') hidroxilo, (5') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, sec-butilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, hexilcarbonilamino, etc.), (6') carbamoilamino, (7') un grupo heterocíclico (en el que el grupo heterocíclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes" definido anteriormente), (8') arilamino C<sub>6-10</sub> (por ejemplo, fenilamino, etc.), (9') (grupo heterocíclico)-carbonilamino (en el que el grupo heterocíclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes" definido anteriormente), y (10') alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etc.),
- (45) cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilamino (por ejemplo, ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopropilcarbonilamino, ciclohexilcarbonilamino, etc.),
- (46) alquenil C<sub>2-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, etenilcarbonilamino, 1-propenilcarbonilamino, 2-propenilcarbonilamino, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') arilo C<sub>6-10</sub> (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopro-

## ES 2 318 483 T3

- pilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.), alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etc.) y halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo), y (2°) un grupo heterocíclico (en el que el grupo heterocíclico es el mismo que el “grupo heterocíclico” del “grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” definido anteriormente) que tiene opcionalmente alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo),
- (47) alquini C<sub>2-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, etinilcarbonilamino, 1-propinilcarbonilamino, 2-propinilcarbonilamino, etc.),
- (48) aril C<sub>6-10</sub>-carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, estililcarbonilamino, naftilcarbonilamino, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1°) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (2°) alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) hidroxilo, amino y alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, sec-butilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, hexilcarbonilamino), (3°) alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (4°) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.), (5°) ciano, (6°) carboxi, (7°) mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi), (8°) carbamoilo, (9°) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, sec-butilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, hexilcarbonilamino), (10°) aminosulfonilo, (11°) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo) y (12°) un grupo heterocíclico (en el que el grupo heterocíclico es el mismo que el “grupo heterocíclico” del “grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” definido anteriormente) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo) y oxo (=O),
- (49) aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino, fenetilcarbonilamino, etc.),
- (50) (grupo heterocíclico (en el que el grupo heterocíclico es el mismo que el “grupo heterocíclico” del (grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes definido anteriormente)-carbonilamino (por ejemplo, tienilcarbonilamino, piridilcarbonilamino, piperidilcarbonilamino (por ejemplo, piperidinocarbonilamino, etc.), pirazinilcarbonilamino, imidazolilcarbonilamino, bencimidazolilcarbonilamino, 1H-benzotriazolilcarbonilamino, indolilcarbonilamino, piranilcarbonilamino, furanilcarbonilamino, 1,2,3,6-tetrahidropirimidinilcarbonilamino, tetrazolilcarbonilamino, pirazolilcarbonilamino, quinoxalinilcarbonilamino, quinolilcarbonilamino, imidazo[1,2-a]piridilcarbonilamino, benzotiazolilcarbonilamino, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilcarbonilamino, pirimidinilcarbonilamino, 1,2,4-triazolilcarbonilamino, 2,3-dihidro-1-benzofuranilcarbonilamino, 2,1-benzisoxazolilcarbonilamino, etc.), que pueden tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1°) amino, (2°) alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo), (3°) halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo), (4°) arilo C<sub>6-10</sub> (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo), (5°) oxo (=O) y (6°) un grupo heterocíclico (en el que el grupo heterocíclico es el mismo que el “grupo heterocíclico” del “grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” definido anteriormente) que tiene opcionalmente alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo),
- (51) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino, terc-butilsulfonilamino, pentilsulfonilamino, hexilsulfonilamino, etc.),
- (52) alqueni C<sub>2-6</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, etenilsulfonilamino, 1-propenilsulfonilamino, 2-propenilsulfonilamino, etc.),
- (53) alquini C<sub>2-6</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, etinilsulfonilamino, 1-propinilsulfonilamino, 2-propinilsulfonilamino, etc.),
- (54) aril C<sub>6-10</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, naftilsulfonilamino, etc.),
- (55) aralquil C<sub>7-12</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, bencilsulfonilamino, etc.),

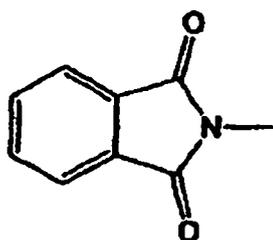
## ES 2 318 483 T3

- (56) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, isobutoxicarbonilamino, sec-butoxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino, pentoxicarbonilamino, hexiloxicarbonilamino, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo),
- (57) N-alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonil-N-alquilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, N-terc-butoxicarbonil-N-metilamino, N-metoxicarbonil-N-metilamino, etc.),
- (58) ariloxi C<sub>6-10</sub>-carbonilamino (por ejemplo, fenoxicarbonilamino, etc.),
- (59) aralquiloxi C<sub>7-12</sub>-carbonilamino (por ejemplo, benciloxicarbonilamino, etc.),
- (60) carbamoilcarbonilamino,
- (61) 3-alquil C<sub>1-6</sub>-ureído (por ejemplo, 3-metilureído, 3-etilureído, 3-propilureído, 3-isopropilureído, 3-butilureído, 3-pentilureído, 3-isopentilureído, 3-hexilureído, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etc.), (2') alcoxi C<sub>2-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.), (3') carboxi, (4') hidroxilo, (5') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, isobutoxicarbonilamino, sec-butoxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino, pentoxicarbonilamino, hexiloxicarbonilamino), (6') amino, (7') halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (8') carbamoilo, (9') alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, etc.), (10') un grupo heterocíclico (en el que el grupo heterocíclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes" definido anteriormente) opcionalmente sustituido con oxo, y (11') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino; isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, sec-butilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, hexilcarbonilamino, etc.),
- (62) 3-cicloalquil C<sub>3-8</sub>-ureído (por ejemplo, 3-ciclopentilureído, 3-ciclobutilureído, 3-ciclopentilureído, 3-ciclohexilureído, 3-cicloheptilureído, 3-ciclooctilureído, etc.),
- (63) 3-aril C<sub>6-10</sub>-ureído (por ejemplo, 3-fenilureído, 3-naftilureído, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (2') ciano, (3') alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (4') alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etc.), (5') alquilenodioxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, etc.), (6') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo), (7') carbamoilo y (8') un grupo heterocíclico (en el que el grupo heterocíclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes" definido anteriormente),
- (64) 3-alquil C<sub>1-6</sub>-3-aril C<sub>6-10</sub>-ureído (en el que, como el resto alquilo C<sub>1-6</sub> pueden mencionarse, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, y como el resto arilo C<sub>6-10</sub> pueden mencionarse, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y específicamente puede mencionarse 3-metil-3-fenilureído),
- (65) 3-aralquil C<sub>7-12</sub>-ureído (por ejemplo, 3-bencilureído, 3-fenilureído, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (2') ciano, (3') alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) (4') alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etc.), y (5') alquilenodioxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, etc.),
- (66) 3-alcoxi C<sub>1-6</sub>-ureído (por ejemplo, 3-metoxiureído, 3-etoxiureído, 3-propoxiureído, 3-isopropoxiureído, 3-butoxiureído, 3-isobutoxiureído, 3-(sec-butoxi)ureído; 3-(terc-butoxi)ureído, 3-pentoxiureído, 3-hexiloxiureído),
- (67) 3-arisulfonil C<sub>6-10</sub>-ureído (por ejemplo, 3-(fenilsulfonil)ureído, 3-(1-naftilsulfonil)ureído, 3-(2-naftilsulfonil)ureído),

## ES 2 318 483 T3

- (68) 3-(grupo heterocíclico (en el que el grupo heterocíclico es el mismo que el “grupo heterocíclico” del “grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” definido anteriormente))-ureído (por ejemplo, 2-piridilureído, 3-piridilureído, 4-piridilureído, 3-(1H-benzotriazolil)-ureído) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) y un grupo heterocíclico (en el que el grupo heterocíclico es el mismo que el “grupo heterocíclico” del “grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” definido anteriormente),
- (69) piperidilureído que tiene opcionalmente de 1 a 3 alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo),

(70) ftalimida:



un grupo heterocíclico (en el que el grupo heterocíclico es el mismo que el “grupo heterocíclico” del “grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” definido anteriormente, y por ejemplo, pueden mencionarse un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros tal como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares, y un grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros tal como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzobenzofuranilo, indolilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzopirranilo, 1,2-bencisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, buterizinilo, carbazolilo,  $\alpha$ -carbolinilo, ( $\beta$ -carbolinilo, $\gamma$ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatinilo, tiantrenilo, fentantridinilo, fentanrolinilo, indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a] pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4-,3-b] piridazinilo, benzoxazinilo y similares, y un grupo heterocíclico no aromático, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, tal como oxirano, azetidino, oxetano, tietano, pirano, pirrolidino, tetrahydrofurilo, tioanilo, piperidilo, tetrahydroiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 3-hexahidrociclopenta[c]pirrolilo, homopiperidilo, homopiperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropirimidinilo y similares, o un grupo heterocíclico no aromático en el que los dobles enlaces del grupo heterocíclico monocíclico aromático mencionado anteriormente o del grupo heterocíclico aromático condensado están parcialmente o totalmente saturados, tales como dihidropiridilo, dihidropirimidilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 1,3-benzodioxaindanilo, cromenilo y similares,

(72) halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo),

(73) azido,

(74) nitro,

(75) ciano,

(76) oxi (=O),

(77) alquilenos C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, alquilenos C<sub>1-4</sub> tal como -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y similares),

(78) alquilenodioxios C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- y similares)

## ES 2 318 483 T3

(79) un grupo representado por la fórmula:  $R^{12}\text{-NH-(CH}_2\text{)}_p\text{-}$  en la que  $R^{12}$  es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril  $C_{6-10}$ -carbonilo (por ejemplo, benzofilo, 1-naftofilo, 2-naftofilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos-alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo), (3') aralquil  $C_{7-22}$ -oxicarbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, 1-naftilmetoxicarbonilo, 2-naftilmetoxicarbonilo) o (4') aril  $C_{6-10}$ -aminocarbonilo (por ejemplo, fenilaminocarbonilo, 1-naftil-aminocarbonilo, 2-naftilaminocarbonilo), y p es 0 ó 1,

(80) un grupo representado por la fórmula:  $R^{15}\text{-NH-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$  en la que  $R^{15}$  es aril  $C_{6-10}$ -carbonilo (por ejemplo, benzofilo, 1-naftofilo, 2-naftofilo), y r es 0 ó 1.

El grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente tiene opcional y adicionalmente de 1 a 3 sustituyente seleccionado entre el grupo A que se ha definido anteriormente en una posición sustituible.

Como el sustituyentes del “hidroxi que tiene opcionalmente un sustituyente” para  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9$  o  $R^{10}$ , por ejemplo, puede mencionarse “grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes” para  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9$  o  $R^{10}$ .

Como el sustituyente del “amino que tiene opcionalmente sustituyentes” para  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9$  o  $R^{20}$ , por ejemplo, puede mencionarse el “grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes” para  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9$  o  $R^{10}$ , y el número de sustituyentes es 1 ó 2.

Como el “tiol que tiene opcionalmente un sustituyente” para  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9$  o  $R^{10}$ , por ejemplo, puede mencionarse un grupo representado por la fórmula  $\text{-SR}^{20}$  (en la que  $R^{20}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes), un grupo representado por la fórmula  $\text{-S(O)R}^{21}$  (en la que  $R^{21}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes) y un grupo representado por la fórmula  $\text{-S(O)}_2\text{R}^{22}$  (en la que  $R^{22}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes). Como el “grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes” para  $R^{20}, R^{21}$  o  $R^{22}$ , puede mencionarse, de forma similar, el “grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes” mencionado anteriormente para  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9$  o  $R^{10}$ .

Como el “grupo heterocíclico” del “grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” para  $R^2, R^6, R^7, R^8, R^9$  o  $R^{10}$ , en la presente memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, puede mencionarse, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático (monocíclico, bicíclico o tricíclico) de 5 a 14 miembros o un grupo heterocíclico no aromático que contiene, entre los átomos de carbono, de 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) o de 1 a 3 tipos de heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno como un átomo constituyente del anillo.

Como el “grupo heterocíclico aromático”, por ejemplo, puede mencionarse un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros tal como, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 2,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares, y, un grupo heterocíclico aromático condensado de 8 a 12 miembros tal como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzopirranilo, 1,2-bencisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, buterizinilo, carbazolilo,  $\alpha$ -carbolinilo,  $\beta$ -carbolinilo,  $\gamma$ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, inodolizínilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo [1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo, 1,4-benzoxazinilo y similares (preferiblemente, un heterociclo en el que el grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros mencionado anteriormente está condensado con un anillo de benceno, o un heterociclo en el que los mismos o dos heterociclos diferentes de los grupos heterocíclicos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros mencionados anteriormente están condensados, más preferiblemente un heterociclo en el que el grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros mencionado anteriormente está condensado con un anillo de benceno, de forma particularmente preferida benzofuranilo, benzopirranilo, benzo[b]tienilo, etc.) y similares.

Como el “grupo heterocíclico no aromático”, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 miembros tal como oxirranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo (que contiene piperidino), tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 3-hexahidrociclopenta[c]pirrolilo, homopiperidilo, homopiperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropirimidinilo y similares, o un grupo heterocíclico no aromático en el que los dobles enlaces del grupo heterocíclico monocíclico aromático mencionado anteriormente o del grupo heterocíclico aromático condensado están parcial o totalmente saturados, tal como dihidropiridilo, dihidropirimidilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 1,3-benzodioxaindánilo, cromenilo, y similares.

De los “grupo heterocíclicos” mencionados anteriormente, tales como el “grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros”, pueden mencionarse, por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo,

## ES 2 318 483 T3

pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y similares, y como el “grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros”, pueden mencionarse, por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares.

De los “grupo heterocíclicos” mencionados anteriormente, tales como “grupo de anillo condensado de anillo de benceno y heterociclo de 5 ó 6 miembros”, pueden mencionarse, por ejemplo, isoindolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzodioxaindanilo, 1H-benzotriazolilo, indolilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 1,2-benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, 1,4-benzoxazinilo, isobenzofuranilo, cromenilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, indolinilo, isoindolinilo, benzofuranilo y similares.

Como “sustituyentes” del “grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” para  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  o  $R^{10}$ , pueden mencionarse los sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, y similares. El número de sustituyentes es de 1 a 5.

Como el “grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” del “(grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyentes)-carbonilo” para  $R^6$ , pueden mencionarse (1) un grupo de anillo homocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes y (2) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes.

Como el “grupo de anillo homocíclico” del “grupo de anillo homocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes”, pueden mencionarse (1) cicloalquilo  $C_{3-8}$  (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo; ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2]octilo, etc.), (2) arilo  $C_{6-10}$  (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.) y (3) un grupo en el que cicloalquilo  $C_{3-8}$  de (1) y el arilo  $C_{6-10}$  de (2) están condensados (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo).

Como el “sustituyente” del “grupo de anillo homocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes”, pueden mencionarse sustituyentes similares a los sustituyentes del grupo A mencionados anteriormente. El número de sustituyentes es de 1 a 5.

Como el “grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes”, pueden mencionarse sustituyentes similares a los del “grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” mencionado anteriormente para  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  o  $R^{10}$ .

Como el “alquencilcarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes” para  $R^6$ , pueden mencionarse alquencil  $C_{2-6}$ -carbonilo (por ejemplo, etenilcarbonilo, 1-propenilcarbonilo, 2-propenilcarbonilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, y similares.

Como el “alquilcarbonilo” del “alquilcarbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyentes, (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyentes y (iii) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” para  $R^6$  pueden mencionarse, por ejemplo, alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo; pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, etc.) y similares.

Como el “cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyentes” del “alquil-carbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyentes, (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyentes y (iii) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” para  $R^6$ , pueden mencionarse, por ejemplo, cicloalquilo  $C_{3-6}$  (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, y similares.

Como el “amino que tiene opcionalmente sustituyentes” del “alquilcarbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyentes, (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyentes y (iii) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” para  $R^6$ , pueden mencionarse los similares a los del “amino que tiene opcionalmente sustituyentes” mencionado anteriormente para  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  o  $R^{10}$ .

Como el “grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” del “alquilcarbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyentes, (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyentes y (iii) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” para  $R^6$ , pueden mencionarse los similares al “grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” mencionado anteriormente para  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  o  $R^{10}$ , y el “sustituyente” se selecciona entre el grupo de sustituyentes A.

El número de sustituyentes que tiene el grupo alquilcarbonilo mencionado anteriormente es de 1 a 3.

Como el anillo que forman  $R^7$  y  $R^8$ ,  $R^8$  y  $R^9$  o  $R^9$  y  $R^{10}$  junto con los átomos de carbono adyacentes, pueden mencionarse (1) un anillo homocíclico que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, o “grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes” mencionado anteriormente para  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  o  $R^{10}$ , y el “sustituyente” se selecciona entre el grupo de sustituyentes A.

## ES 2 318 483 T3

El número de sustituyentes que tienen el alquilcarbonilo mencionado anteriormente es de 1 a 3.

Cuando n es un número entero de 2 a 5, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden ser diferentes, respectivamente, debido a la redundancia de n.

5 R<sup>1</sup> preferiblemente (1) está sin sustituir, (2) es un átomo de hidrógeno, (3) es alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, (4) es aralquilo C<sub>7-12</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, o (5) es alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, y más preferiblemente (1) está sin sustituir, (2) es un átomo de hidrógeno, (3) es alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, o (4) es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, (3) es cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, (4) es arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, (5) es alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente y (6) es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, y aún más preferiblemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, (3) cicloalquilo C<sub>3-8</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, (4) arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente y (5) un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

25 De éstos, son más preferibles (1) un átomo de hidrógeno, (2) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') hidroxilo, (2') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (3') aralquiloxi C<sub>7-12</sub>, (4') mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, (5') N-alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonil-N-alquilamino C<sub>1-6</sub>, (6') amino, (7') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (8') aralquiloxi C<sub>7-12</sub>-carbonilamino y (9') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (3) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, (4) arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno, (2') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (3') ciano, (4') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (5') alquiltio C<sub>1-6</sub>, (5) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (6) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1') hidroxilo, (2') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi, (3') aralquilo C<sub>7-12</sub> que tiene opcionalmente alcoxi C<sub>1-6</sub>, (4') aralquiloxi C<sub>7-12</sub>, (5'') aralquiloxi C<sub>7-12</sub>-carbonilo, (6') mono-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y (7') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, y se prefieren más (1) un átomo de hidrógeno, (2) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) hidroxilo, (ii) alcoxi C<sub>1-6</sub>, (iii) aralquiloxi C<sub>7-12</sub>, (iv) mono-alquilamino C<sub>1-6</sub> y (v) N-alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonil-N-alquilamino C<sub>1-6</sub>, (3) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, (4) arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) halógeno, (ii) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (iii) ciano y (iv) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, y (5) un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (i) hidroxilo, (ii) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi, (iii) aralquilo C<sub>7-12</sub> que tiene opcionalmente alcoxi C<sub>1-6</sub> y (iv) aralquiloxi C<sub>7-12</sub>.

40 Particularmente, se prefieren (1) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (i) alcoxi C<sub>1-6</sub> y (ii) mono-alquilamino C<sub>1-6</sub>, (2) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, (3) arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente halógeno, y (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente alquilo C<sub>1-6</sub>.

45 R<sup>3</sup> preferiblemente (1) está sin sustituir, (2) es un átomo de hidrógeno o (3) es alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

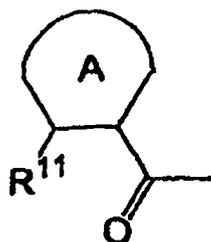
De éstos, R<sup>3</sup> preferiblemente (1) está sin sustituir, (2) es un átomo de hidrógeno o (3) es alquilo C<sub>1-6</sub>.

50 Particularmente, se prefiere (1) un átomo de hidrógeno o (2) alquilo C<sub>1-6</sub>.

Como R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, se prefieren átomos de hidrógeno.

Como R<sup>6</sup>, se prefieren

55 (1) un grupo representado por la fórmula



65

en la que el anillo A es ciclopentano, ciclohexano o biciclo[2,2,2]octano;

## ES 2 318 483 T3

R<sup>11</sup> es

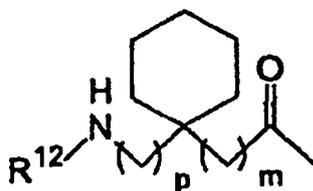
- 5 (1') amino,
- (2') aralquilamino C<sub>7-12</sub>,
- 10 (3') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') hidroxilo, (3'') alcoxi C<sub>2-6</sub>-carbonilo, (4'') mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, (5'') morfolino, (6'') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (7'') carbamoilamino, (8'') un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, (9'') arilamino C<sub>6-10</sub>, (10'') (un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros)-carbonilamino y (11'') alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- 15 (4') alquenil C<sub>2-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> y (2'') un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 20 (5') cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilamino,
- (6') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente amino o alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (4'') halógeno-alquilo C<sub>2-6</sub>, (5'') hidroxilo-alquilo C<sub>1-6</sub>, (6'') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (7'') carboxi, (8'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (9'') mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>, (10'') carbamoilo, (11'') halógeno-alcoxi C<sub>1-6</sub>, (12'') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (13'') aminosulfonilo, (14'') alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo y (15'') un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, o un grupo de anillo condensado de anillo benceno y heterociclo de 5 ó 6 miembros, que puede tener sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub> y oxo,
- 25 (7') aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilamino,
- (8') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,
- 30 (9') (grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, o grupo de anillo condensado de anillo benceno y heterociclo de 5 ó 6 miembros)-carbonilamino, que puede tener sustituyentes seleccionados entre (1'') amino, (2'') alquilo C<sub>1-6</sub>, (3'') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4'') arilo C<sub>6-10</sub>, (5'') oxo y (6'') un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 35 (10') aril C<sub>6-10</sub>-sulfonilamino,
- (11') carbamoilcarbonilamino,
- 40 (12') 3-alquil C<sub>1-6</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') hidroxilo, (2'') carboxi, (3'') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (4'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (5'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (6'') amino, (7'') halógeno, (8'') carbamoilo, (9'') alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, (10'') un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con oxo y (11'') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,
- 45 (13') 3-cicloalquil C<sub>3-8</sub>-ureído,
- 50 (14') 3-aril C<sub>6-10</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4'') alquilo C<sub>1-6</sub>, (5'') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (6'') metilendioxi, (7'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (8'') carbamoilo y (9'') un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros,
- 55 (15') 3-alquil C<sub>1-6</sub>-3-aril C<sub>6-10</sub>-ureído,
- (16') 3-aralquil C<sub>7-12</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno y (2'') alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- 60 (17') 3-alcoxi C<sub>1-6</sub>-ureído,
- (18') 3-arilsulfonil C<sub>6-10</sub>-ureído,
- 65 (19') 3-(grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, o grupo de anillo condensado de anillo benceno y heterociclo de 5 ó 6 miembros)-ureído, que puede tener un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

## ES 2 318 483 T3

(20') piperidilureído que tiene opcionalmente alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o

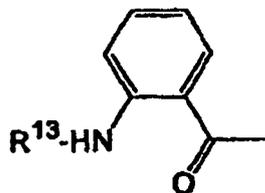
(21') ftalimida,

5 (2) un grupo representado por la fórmula



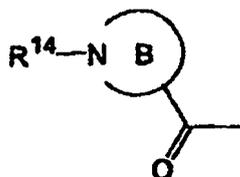
en la que R<sup>12</sup> es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (3') aralquil C<sub>7-12</sub>-oxicarbonilo o (4') aril C<sub>6-10</sub>-aminocarbonilo; m es 0 ó 1; y p es 0 ó 1,

20 (3) un grupo representado por la fórmula



en la que R<sup>13</sup> es aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo,

35 (4) un grupo representado por la fórmula



en la que el anillo B es un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina, cada uno opcionalmente sustituido con amino; R<sup>14</sup> es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aralquilo C<sub>7-12</sub>, (3') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (4') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo, (5') aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilo, (6') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o (7') aralquil C<sub>7-12</sub>-carbamoilo,

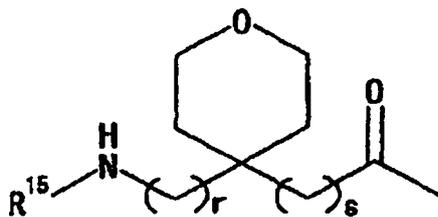
50 (5) alquenil C<sub>2-6</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1') carboxi, (2') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (3') aril C<sub>6-10</sub>-aminocarbonilo,

55 (6) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre (1') amino, (2') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilamino, (3') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino y (4') un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, o un grupo de anillo condensado de anillo benceno y heterociclo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con oxo,

60 (7) 1,2,3,4-tetrahidronaftilcarbonilo,

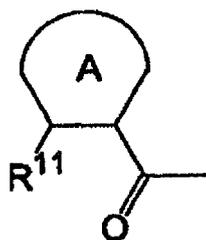
65 (8) pirrolidinilo que tiene aralquilo C<sub>7-12</sub>, o

- (9) un grupo representado por la fórmula



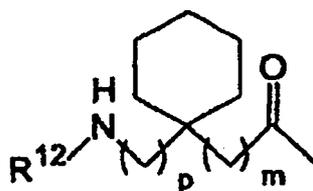
en la que  $R^{15}$  es aril  $C_{6-10}$ -carbonilo; r es 0 ó 1; y s es 0 ó 1, y se prefieren más

- (1) un grupo representado por la fórmula



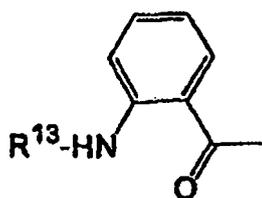
en la que el anillo A es ciclopentano, ciclohexano o biciclo [2.2.2]octano;  $R^{11}$  es (1') amino, (2') aralquilamino  $C_{7-12}$ , (3') alquil  $C_{1-6}$ -carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') hidroxilo, (3'') alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, (4'') di-alquilamino  $C_{1-6}$  y (5'') morfolino, (4') cicloalquil  $C_{3-6}$ -carbonilamino, (5') aril  $C_{6-10}$ -carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') alquilo  $C_{1-6}$ , (4'') halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ , (5'') hidroxilo-alquilo  $C_{1-6}$ , (6'') alcoxi  $C_{1-6}$ , (7'') carboxi y (8'') alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, (6') aralquil  $C_{7-12}$ -carbonilamino, (7') alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilamino, (8') (un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros)-carbonilamino, (9') piperidinocarbonilamino, (10') aril  $C_{6-10}$ -sulfonilamino, (11') 3-alquil  $C_{1-6}$ -ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') hidroxilo, (2'') carboxi, (3'') alcoxi  $C_{1-6}$  y (4'') alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, (12') 3-cicloalquil  $C_{3-8}$ -ureído, (13') 3-aril  $C_{6-10}$ -ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ , (4'') alquilo  $C_{1-6}$ , (5'') alcoxi  $C_{1-6}$  y (6'') metilendioxi, (14') 3-aralquil  $C_{7-12}$ -ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno y (2'') alcoxi  $C_{1-6}$ , (15') 3-(grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros)-ureído, (16') piperidilureído, preferiblemente piperidinoureído, que tiene opcionalmente alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo o (17') ftalimida,

- (2) un grupo representado por la fórmula



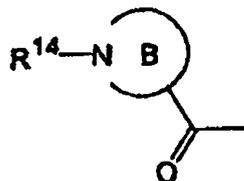
en la que  $R^{12}$  es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril  $C_{6-10}$ -carbonilo que tiene opcionalmente halógeno-alquilo  $C_{1-6}$  o (3') aralquil  $C_{7-12}$ -oxicarbonilo; m es 0 ó 1; y p es 0 ó 1,

- (3) un grupo representado por la fórmula



en la que  $R^{13}$  es aril  $C_{6-10}$ -carbonilo,

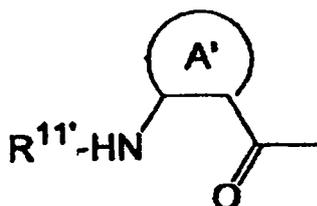
- (4) un grupo representado por la fórmula



en la que el anillo B es un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina;  $R^{14}$  es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aralquilo  $C_{7-12}$ , (3') alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo, (4') aril  $C_{6-10}$ -carbonilo, (5') aralquil  $C_{7-12}$ -carbonilo o (6') alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo,

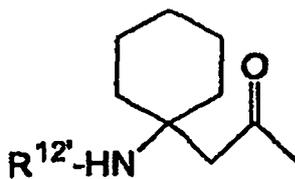
- (5) alquenil  $C_{2-6}$ -carbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1') carboxi, (2') alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo y (3') aril  $C_{6-10}$ -aminocarbonilo,  
 (6) alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre (1') amino, (2') aril  $C_{6-20}$ -carbonilamino y (3') alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilamino,  
 (7) 1,2,3,4-tetrahidronaftilcarbonilo, y  
 (8) pirrolidinilo que tiene aralquilo  $C_{7-12}$ . De éstos, se prefieren particularmente

- (1) un grupo representado por la fórmula



en la que el anillo A' es ciclohexano o biciclo[2.2.2]octano,  $R^{11'}$  es (1') alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') hidroxilo, (3'') alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo y (4'') morfolino, (2') aril  $C_{6-10}$ -carbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') alquilo  $C_{1-6}$ , (4'') halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ , (5'') hidroxilo-alquilo  $C_{1-6}$ , (6'') alcoxi  $C_{1-6}$  y (7'') alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, (3') aralquil  $C_{7-12}$ -carbonilo, (4') (un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros)-carbonilo, (5') alquil  $C_{1-6}$ -aminocarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') hidroxilo, (2'') alcoxi  $C_{1-6}$  y (3'') alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, (6') cicloalquil  $C_{3-8}$ -aminocarbonilo, (7') aril  $C_{6-10}$ -aminocarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ , (4'') alquilo  $C_{1-6}$ , (5'') alcoxi  $C_{1-6}$  y (6'') metilendioxi, (8') aralquil  $C_{7-12}$ -aminocarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno y (2'') alcoxi  $C_{1-6}$ , (9') (un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros)-aminocarbonilo o (10') piperidilaminocarbonilo, preferiblemente piperidinoaminocarbonilo, que tiene opcionalmente alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo, y

- (2) un grupo representado por la fórmula



en la que  $R^{12'}$  es aril  $C_{6-10}$ -carbonilo.

Como  $R^7$ , se prefiere un átomo de hidrógeno.

## ES 2 318 483 T3

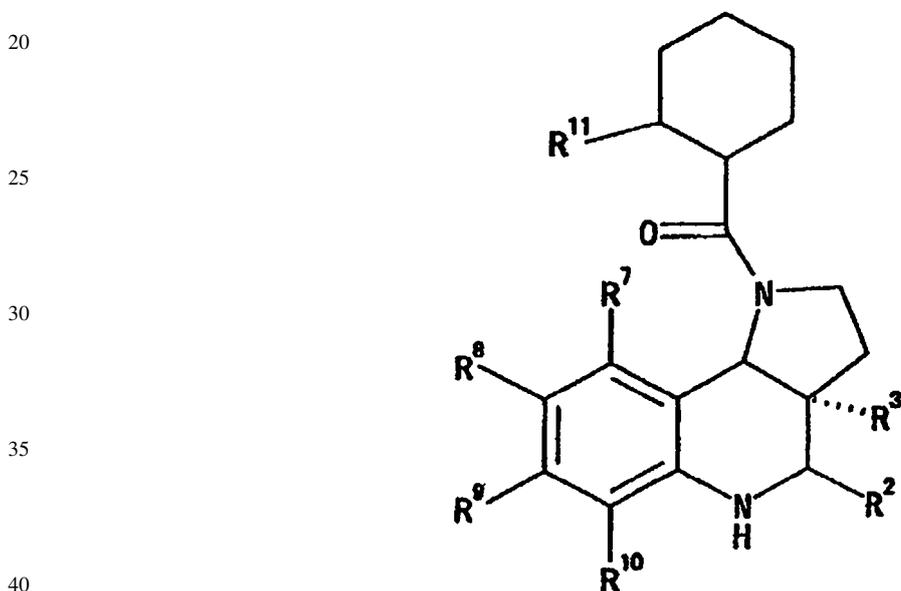
Como R<sup>8</sup>, se prefieren (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (5) aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo, (6) alcoxi C<sub>1-6</sub>, (7) ariloxi C<sub>6-10</sub> y (8) sulfamoilo, y se prefieren más (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (5) aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo, (6) alcoxi C<sub>1-6</sub> y (7) ariloxi C<sub>6-10</sub>. Particularmente, se prefieren un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> y se prefieren particularmente un átomo de hidrógeno y halógeno.

Como R<sup>9</sup>, se prefieren (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo C<sub>1-6</sub> y (5) alcoxi C<sub>1-6</sub>. Particularmente, se prefieren átomo de hidrógeno, halógeno, ciano y alquilo C<sub>1-6</sub>, y se prefieren particularmente átomos de hidrógeno y halógeno.

Como R<sup>10</sup>, se prefieren (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C<sub>1-6</sub> y (4) alcoxi C<sub>1-6</sub>. Particularmente, se prefieren un átomo de hidrógeno y halógeno.

Como n, se prefieren 2 y 3. Particularmente, se prefiere n = 2.

Del compuesto representado en la fórmula (I), se prefiere particularmente un compuesto representado por la fórmula



en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

Específicamente, como ejemplos preferibles del compuesto (I), pueden mencionarse

N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida,

N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-{3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida,

N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(1H-pirrol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida,

N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-ciclopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida,

N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida (Ejemplo 81),

N-fenil-N'-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea (Ejemplo 135),

2-metil-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (Ejemplo 201),

## ES 2 318 483 T3

N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida (Ejemplo 219),

4-(1H-imidazol-2-il)-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida (Ejemplo 281),

N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-N'-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]urea (Ejemplo 284),

4-ciano-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida (Ejemplo 304),

y similares.

De éstos, se prefieren particularmente N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida (Ejemplo 81),

N-fenil-N'-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,9,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea (Ejemplo 135),

2-metil-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,9,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (Ejemplo 201),

N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida (Ejemplo 219),

4-(1H-imidazol-2-il)-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida (Ejemplo 281),

N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-N'-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]urea (Ejemplo 284) y

4-ciano-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida (Ejemplo 304).

Como sales del compuesto (I) pueden mencionarse, por ejemplo, sales metálicas, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos y similares. Como ejemplos preferibles de las sales metálicas pueden mencionarse, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, sales de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio, sales de magnesio, sales de bario y similares; sales de aluminio y similares. Como ejemplos preferibles de la sal con la base orgánica pueden mencionarse, por ejemplo, sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, trometamina [es decir, tris(hidroximetil)metilamina], terc-butilamina y similares. Como ejemplos preferibles de la sal con el ácido inorgánico pueden mencionarse, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Como ejemplos preferibles de la sal con el ácido orgánico pueden mencionarse, por ejemplo, sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Como ejemplos preferibles de la sal con el aminoácido básico pueden mencionarse, por ejemplo, sales con arginina, lisina, ornitina y similares y como ejemplos preferibles de la sal con el aminoácido ácido pueden mencionarse, por ejemplo, sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

De éstas, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido en el mismo, pueden mencionarse, por ejemplo, sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio, sales de potasio, etc), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio, sales de magnesio, sales de bario, etc) y similares, sales de amonio y similares. Y cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico en el mismo, pueden mencionarse, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

El compuesto (I) puede ser un hidrato o un no hidrato. Como hidrato pueden mencionarse, por ejemplo, 0,5 hidrato, 1 hidrato, 1,5 hidrato, 2 hidrato y similares.

Cuando el compuesto (I) puede contener isómeros ópticos, los isómeros ópticos respectivos y mezclas de los mismos están sustancialmente incluidos en la presente invención. Cuando se desea, estos isómeros pueden resolverse ópticamente por un método conocido *per se*, o pueden producirse individualmente.

## ES 2 318 483 T3

Cuando el compuesto (I) está presente como un isómero configuracional, diastereómero, conformero o similar, éstos pueden aislarse según se desee por medios de separación y purificación conocidos, respectivamente.

5 Cuando el compuesto (I) tiene un estereoisómero, dicho isómero solo y una mezcla de los mismos también se incluyen en la presente invención.

Cuando el compuesto (I) se obtiene como una mezcla de compuestos ópticamente activos (por ejemplo, racemato), pueden separarse en la forma (R) y en la forma (S) por medios de resolución óptica conocidos *per se*.

10 El compuesto (I) puede marcarse con isótopos (por ejemplo,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ) y similares.

15 El profármaco del compuesto (I) se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto I, en condiciones fisiológicas *in vivo*, como resultado de una reacción con una enzima, ácido gástrico, etc. De esta forma, el compuesto se convierte en el compuesto (I) por oxidación enzimática, reducción, hidrólisis o similares, o por hidrólisis debido al ácido gástrico o similar, etc.

20 Como un profármaco del compuesto (I), puede mencionarse un compuesto obtenido sometiendo un amino del compuesto (I) a acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un amino del compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxi-carbonilación, tetrahidrofuramilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación, terc-butilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo un hidroxilo del compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación y boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo hidroxilo del compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo carboxilo del grupo (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo carboxilo del compuesto (I) a una etil-esterificación, fenil-esterificación, carboximetil-esterificación, dimetilaminometil-esterificación, pivaloiloximetil-esterificación, etoxicarboniloxietil-esterificación, ftalidil-esterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil-esterificación, ciclohexiloxycarboniletil-esterificación, metilamidación, etc.) y similares. Estos compuestos también pueden producirse a partir del compuesto (I) por un método conocido *per se*.

30 Además, el profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas, como se describe en Pharmaceutical Research and Development, Vol. 7 (Drug Design), páginas. 163-198 (1990), publicado por Hirokawa Publishing Co.

35 Los métodos de producción del compuesto (I) se describen a continuación. Los compuestos de los esquemas incluyen sales, y como tales, pueden mencionarse, por ejemplo, las similares a las sales del compuesto (I) y similares.

40 Como disolventes de amina aromáticos, disolventes de hidrocarburo halogenados, disolventes de hidrocarburo alifáticos, disolventes de hidrocarburo aromáticos, disolventes de éter, disolventes de amida y disolventes de nitrilo a usar en los métodos de producción de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo los siguientes disolventes.

disolventes de amina aromáticos:

disolventes de hidrocarburo halogenados: cloruro de metileno, dicloroetano y similares

45 disolventes de hidrocarburo alifáticos: pentano, hexano, heptano y similares

disolventes de hidrocarburo aromáticos: tolueno, xileno y similares

disolventes de éter: éter dietílico, tetrahidrofurano y similares

50 disolventes de amida: N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares

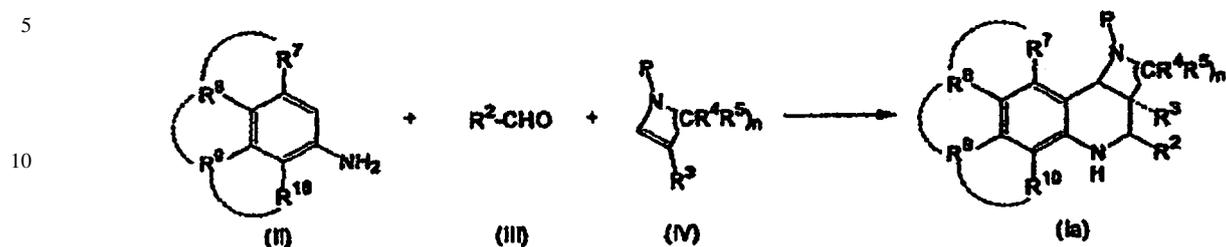
disolventes de nitrilo: acetonitrilo, propionitrilo y similares

55 La temperatura ambiente generalmente se refiere a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C.

60

65

Esquema 1

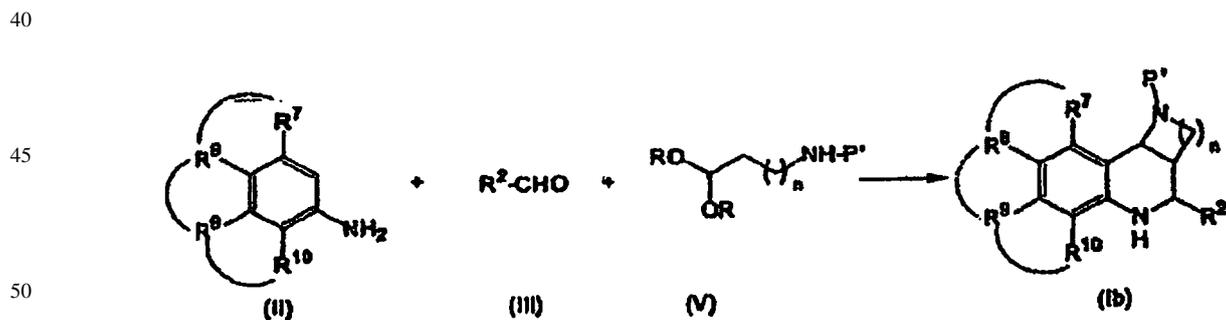


15 en el que P es un grupo protector y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

El Esquema 1 representa un método sintético del compuesto (Ia), en el que, en el compuesto (I),  $R^1 = H$ ,  $R^6 = P$  (donde P es un grupo protector) y  $n = 2$  ó  $3$ , que pueden sintetizarse de acuerdo con el método de R. A. Batey *et al.* (Chem. Commun., 1999, 651). Los tres componentes del compuesto (II), compuesto (III) y compuesto (IV) se condensan en presencia de un catalizador para dar una mezcla de estereoisómeros: una forma endo y una forma exo. Ventajosamente, esta reacción se realiza sin disolvente o en presencia de un disolvente inerte de reacción. Aunque el disolvente no se limita particularmente a lo largo de los procedimientos de reacción, por ejemplo, se usan disolvente de amina aromáticos, disolventes de hidrocarburos halogenados, disolventes de hidrocarburo alifáticos, disolventes de hidrocarburo aromáticos, disolvente de éter, disolventes de amida, disolventes de nitrilo, una mezcla de 2 o más tipos de los mismo, y similares. De éstos, se prefieren el acetonitrilo, el tolueno y similares. La temperatura de reacción generalmente es de  $-30^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente la temperatura ambiente. El tiempo de reacción generalmente es de 1 h a 24 h, preferiblemente de 1 h a 2 h. Como catalizador, pueden usarse ácido protónico (por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, etc.) y ácidos de Lewis (por ejemplo,  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{La}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ , etc.) y similares.

Como el grupo protector representado por P, generalmente pueden mencionarse grupos usados en general en la química de péptidos y similares. Por ejemplo, pueden mencionarse los grupos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> Ed. (1999), autorizado por Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, publicado por Wiley-Interscience, y similares. Específicamente, pueden mencionarse el grupo terc-butoxicarbonilo (grupo BOC), grupo benciloxicarbonilo (grupo Cbz) y similares.

Esquema 2



55 en el que  $R_s$  es igual o diferente y en cada caso es alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo, etc.), P es un grupo protector y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

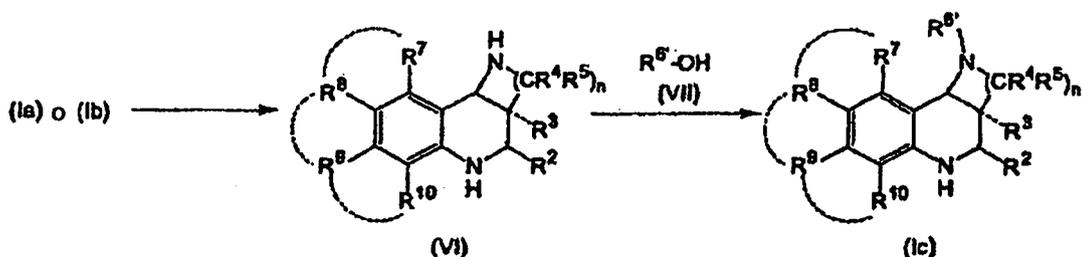
El Esquema 2 representa un método sintético del compuesto (Ib), donde, en el compuesto (I),  $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^6 = P'$  (donde  $P'$  es un grupo protector), y el compuesto (V) en lugar del compuesto (IV) en el Esquema 1 se condensa con el compuesto (II) y el compuesto (III) en presencia de un catalizador para sintetizar el compuesto (Ib). Aunque el disolvente para esta reacción no se limita particularmente a lo largo de los procedimientos de reacción, por ejemplo, se usan disolventes de amina aromáticos, disolventes de hidrocarburo halogenados, disolventes de hidrocarburo alifáticos, disolventes de hidrocarburo aromáticos, disolventes de éter, disolventes de amida, disolventes de nitrilo, una mezcla de dos o más tipos de los mismos, y similares. De éstos, se prefieren el acetonitrilo, el tolueno y similares. La temperatura de reacción generalmente es de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de  $50^{\circ}\text{C}$  a  $60^{\circ}\text{C}$ . El tiempo de reacción generalmente es de 1 h a 24 h, preferiblemente de 2 h a 3 h.

65 En la reacción mencionada anteriormente, como grupo protector representado por  $P'$  pueden mencionarse los similares al grupo protector representado por P mencionados anteriormente.

## ES 2 318 483 T3

La mezcla de estereoisómeros de los compuestos de forma endo y forma exo obtenidas en el Esquema 1 o en el Esquema 2 (Ia o Ib) puede aislarse y purificarse por medios conocidos, tales como fraccionación, cristalización, cromatografía y similares.

Esquema 3



en el que  $R^{6'}$  es (1) (grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyentes)-carbonilo, (2) alqueni-carbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes o (3) alquilcarbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre (I) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyentes y (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyentes, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

El Esquema 3 representa la eliminación del grupo protector en una mezcla estereoisomérica de compuestos de forma endo y forma exo ((Ia) o (Ib)), o en estereoisómeros aislados de los mismos. El grupo protector puede retirarse de acuerdo con métodos conocidos *per se*, tales como el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. (1999), autorizado por Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, publicado por Wiley-Interscience, y similares.

El compuesto (Ic) puede obtenerse por un método que comprende hacer reaccionar el compuesto (VI) con el compuesto (VII) en presencia de un agente de condensación adecuado y, cuando sea necesario, una base. La cantidad del compuesto (VII) a usar es de aproximadamente 1,0 mol a 1,5 mol, preferiblemente de aproximadamente 1,1 mol a 1,2 mol, por 1,0 mol de compuesto (VI). La cantidad del agente de condensación a usar es de aproximadamente 1,0 a 1,5 mol, preferiblemente de aproximadamente 1,1 mol a 1,3 mol, por 1,0 mol de compuesto (VI). Como agente de condensación pueden mencionarse, por ejemplo, carbodiimidas (DCC (es decir, 1,3-diciclohexilcarbodiimida),WSC (es decir, hidrocloreuro 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), DIC (es decir, hidrocloreuro de cloruro de 2-dimetilaminoisopropilo), etc.), derivados de ácido fosfórico (por ejemplo, cianofosfato de dietilo, azida de difenilfosforilo, BOP-Cl (es decir, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo), etc.) y similares. La cantidad de la base a usar es de aproximadamente 2,0 mol a 5,0 mol, preferiblemente de aproximadamente 3,0 mol a 4,0 mol, por 1,0 mol del compuesto (VI). Como base pueden usarse, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina ciclohexildimetilamina, 4-dimetil-aminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares, amonio o una mezcla de dos o más de estos tipos, y similares. Además, el compuesto (Ic) también puede obtenerse por un método que comprende hacer reaccionar el compuesto (VI) con un derivado reactivo del compuesto (VII) (por ejemplo, haluros de ácido, anhídridos de ácido, ésteres activos, ésteres, imidazolidas de ácido, azidas de ácido, etc.), y similares.

Ventajosamente, esta reacción se realiza sin disolvente o en presencia de un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no se limita particularmente a lo largo de los procedimientos de reacción y pueden usarse, por ejemplo, disolventes de amina aromáticos, disolventes de hidrocarburo halogenados, disolventes de hidrocarburo alifáticos, disolventes de hidrocarburo aromáticos, disolventes de éter, disolventes de amida, disolventes de nitrilo, una mezcla de dos o más de estos tipos, y similares. De éstos, se prefieren el acetonitrilo, la N,N-dimetilformamida y similares. La temperatura de reacción generalmente es de 0°C a 40°C, preferiblemente la temperatura ambiente (de aprox. 10°C a aprox. 35°C, más preferiblemente de aprox. 15°C a aprox. 25°C). El tiempo de reacción generalmente es de 0,5 h a 24 h, preferiblemente de 1 h a 2 h.

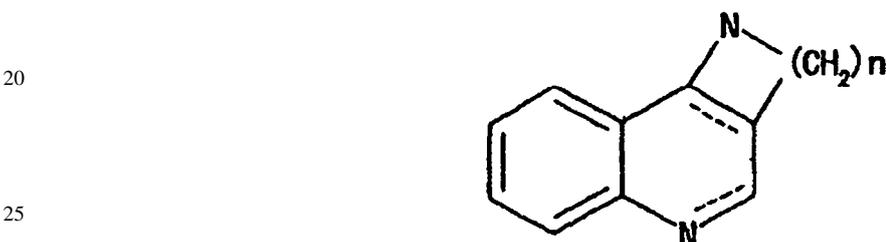
El compuesto (Ic) puede convertirse en la forma oxidada correspondiente por tratamiento con un agente de oxidación, tal como dióxido de manganeso, DDQ (es decir, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) y similares. En cualquier caso, cuando se desea adicionalmente, el compuesto (I) puede sintetizarse por desprotección, acilación, alquilación, hidrogenación, oxidación, reducción, extensión de la cadena de carbono o reacción de intercambio de sustituyentes conocidos solo, o en combinación de dos o más de ellos. Como estas reacciones, se emplean, por ejemplo, el método descrito en *Shinjikkenkagakukoza* 14, vol. 15, 1977 (Maruzen Press) y similares.

El compuesto (I) obtenido de esta forma puede aislarse y purificarse de la mezcla de reacción por medios conocidos *per se*, tales como extracción, concentración, neutralización, filtración, destilación, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina, cromatografía líquida preparativa de alta resolución (HPLC), cromatografía líquida preparativa a presión moderada (LC preparativa a presión moderada) y similares.

5 Cuando se obtiene un producto deseado en una forma libre por la reacción mencionada anteriormente, puede convertirse en una sal de acuerdo con métodos convencionales o, cuando se obtiene un producto deseado como una sal, puede convertirse en una forma libre u otra sal de acuerdo con métodos convencionales. El compuesto (I) obtenido de esta forma puede aislarse y purificarse de la mezcla de reacción por medios conocidos, tales como transferencia de fases, concentración, extracción de disolventes, fraccionación, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

10 El compuesto (I), una sal del mismo y un profármaco del mismo de acuerdo con la presente invención (en lo sucesivo algunas veces abreviado como el compuesto de la presente invención) tiene una acción antagonista del receptor NK2 superior. El compuesto de la presente invención muestra menor toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción con fármacos, carcinogenicidad) y es seguro.

15 Los presentes inventores han descubierto que un compuesto tricíclico que tiene una estructura parcial representada por la fórmula



en la que n es un número entero de 1 a 5; y

30 - - - representa un enlace sencillo o un doble enlace, y una sal del mismo, tienen una potente acción antagonista del receptor NK2, y son seguros y superiores en duración (por ejemplo, absorbibilidad, metabolismo y cinética *in vivo*).

35 Los compuestos de la presente invención que tienen una acción antagonista superior del receptor NK2 son útiles como agentes para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tales como enfermedades inflamatorias o alérgicas (por ejemplo, atopía, dermatitis, herpes, psoriasis, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esputo, rinitis, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, esclerosis múltiple, conjuntivitis, cistitis y similares), dolor, migraña, dolor neurálgico, prurito, tos y además las enfermedades del sistema nervioso central [por ejemplo, esquizofrenia, parkinsonismo, melancolía, ansiedad, neurosis, neurosis compulsiva, trastorno de pánico, demencia (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y similares) y similares], enfermedades gastrointestinales [por ejemplo, enfermedades gastrointestinales funcionales (por ejemplo, síndrome del intestino irritable, dispepsia no ulcerosa y similares), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, anomalías producidas por bacterias gram negativas helicoidales positivas para ureasa (por ejemplo, *Helicobacter pylori* y similares) (por ejemplo, gastritis, úlcera gástrica y similares) y similares], vómitos, anomalías en la micción (por ejemplo, polaquiuria, incontinencia urinaria y similares), enfermedades circulatorias (por ejemplo, angina de pecho, hipertensión, fallo cardíaco, trombosis y similares), anomalías inmunes, cáncer, infección por VIH, enfermedades cardiovasculares, dermatitis solar, insuficiencia sexual, ataxia, disgnosia o trastornos del ritmo circadiano y similares en mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres, conejos, gatos, perros, vacas, ovejas, monos, seres humanos y similares).

50 Entre estas enfermedades, son útiles como agentes para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales funcionales (por ejemplo, síndrome del intestino irritable, dispepsia no ulcerosa y similares).

55 Cuando el compuesto de la presente invención se administra como un agente farmacéutico a mamíferos tales como seres humanos y similares, la administración generalmente incluye, por ejemplo, administración oral en forma de un comprimido, cápsula (incluyendo cápsula blanda, microcápsula), polvo, granulado y similar, y la administración parenteral como una inyección, supositorio, pastilla y similar. La administración "parenteral" incluye la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, dentro de un órgano, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, rectal, vagina, intraperitoneal, intratumoral, administración próxima a un tumor y similares y la administración directa en una lesión.

60 Aunque la dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la vía de administración, los síntomas y similares, por ejemplo, es de 0,01-1000 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día, más preferiblemente de 0,5-100 mg/kg de peso corporal/día, de una forma particularmente preferida de 0,1-10 mg/kg de peso corporal/día, aún más preferiblemente de 1-50 mg/kg de peso corporal/día, de una forma particularmente preferida de 1-25 mg/kg de peso corporal/día, por ejemplo, para administración oral a pacientes con el síndrome del intestino irritable (adultos, peso corporal de 40 a 80 kg; por ejemplo, 60 kg). Esta cantidad puede administrarse una vez al día o en 2 ó 3 veces a lo largo del día.

## ES 2 318 483 T3

El compuesto de la presente invención puede mezclarse con vehículos farmacológicamente aceptables y puede administrarse por vía oral o parenteral como una preparación sólida tal como un comprimido, cápsula, granulado, polvo y similares; o como una preparación líquida tal como un jarabe, inyección y similares.

5 Como vehículo farmacológicamente aceptable, convencionalmente se usan diversos vehículos orgánicos o inorgánicos como materiales de partida de preparaciones, que se añaden como excipiente, lubricante, aglutinante y disgregante en el caso de las preparaciones sólidas; disolvente, coadyuvante de la disolución, agente de suspensión, agente de isotonicidad, tampón y agente suavizante para preparaciones líquidas; y similares. Cuando sea necesario, también pueden usarse aditivos para preparaciones tales como conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, edulcorantes y similares.

15 Aunque la composición farmacéutica varía dependiendo de la forma de dosificación, el método de administración, el vehículo y similares, la composición puede producirse añadiendo el compuesto de la presente invención en una proporción de generalmente 0,01-100% (p/p), preferiblemente 0,1-95% (p/p) de la cantidad total de la preparación de acuerdo con un método convencional.

Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con otros ingredientes activos (en lo sucesivo abreviados como fármaco concomitante).

20 Aunque el compuesto de la presente invención muestra una acción antagonista superior del receptor NK2 cuando se usa como un solo agente, su efecto puede aumentarse aún más por medio del uso conjunto con uno o más de los fármacos concomitantes (uso combinado de múltiples agentes).

Como fármaco concomitante, por ejemplo, pueden mencionarse los siguientes.

25 (1) *Agentes terapéuticos para la diabetes*

Preparaciones de insulina [por ejemplo, preparaciones de insulina animales extraídas de páncreas bovino o porcino; preparaciones de insulina humanas sintetizadas por una técnica de ingeniería genética usando *Escherichia coli* o una levadura; insulina cinc; insulina protamina cinc; fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1 etc.) y similares], agentes que mejoran la resistencia a la insulina (por ejemplo, hidrocloreto de pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o su maleato, JTT-501, MCC-555, YM-440, GI-262570, KRP-297, FK-614, CS-011 etc.), inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato etc.), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina, etc.), sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, etc.), y otros secretagogos de insulina (por ejemplo, repaglinida, senaglinida, mitiglinida o su hidrato de sal de calcio, GLP-1, nateglinida etc.), inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98 etc.), agonistas de  $\beta^3$  (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140 etc.), agonistas de amirina (por ejemplo, pramlintida etc.), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico etc.), inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón, etc.), inhibidores de SGLT (es decir, cotransportadores de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095 etc.) y similares.

(2) *Agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas*

45 Inhibidores de la aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, fidarestat (SNK-860), minalrestat (ARI-509), CT-112 etc.), factores neurotróficos (por ejemplo, NGF, NT-3 etc.), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT-945, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT-766), EXO-226 etc.), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico etc.), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiaprida etc.) y similares.

50 (3) *Agentes antihiperlipidémicos*

Compuestos de estatina que son inhibidores de la síntesis de colesterol (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina o sus sales (por ejemplo, la sal de sodio etc.) etc.), inhibidores de escualeno sintasa o compuestos de fibrato que tienen acción reductora de triglicéridos (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato, etc.) y similares.

(4) *Agentes hipotensores*

60 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril etc.), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, losartán, candesartán cilexetil etc.), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina etc.), clonidina y similares.

(5) *Agentes antiobesidad*

65 Fármacos antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex, etc.), inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, etc.), agonistas de  $\beta^3$  (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-

307, AJ-9677, AZ40140, etc.), péptidos anorécticos (por ejemplo, lectinas, CNTF (factor neurotrófico ciliar), etc.), agonistas de colecistoquinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849 etc.) y similares.

(6) *Agente diuréticos*

5 Derivados de xantina (por ejemplo, teobromina y salicilato sódico, teobromina y salicilato cálcico etc.), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclortiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida, etc.), preparaciones antialdosterona (por ejemplo, espirolactona, triamtereno, etc.), inhibidores de carbonato deshidratasa (por ejemplo, acetazolamida etc.), preparaciones  
10 de clorobencenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

(7) *Agentes quimioterapéuticos*

15 Agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, etc.), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo, etc.), antibióticos carcinostáticos (por ejemplo, mitomicina, adriamicina, etc.), carcinostáticos de origen vegetal (por ejemplo, vincristina, vindesina, Taxol, etc.), cisplatino, carboplatino, etopósido y similares. Particularmente, derivados de 5-fluorouracilo tales como Furtulon, Neo-Furtulon y similares.

20 (8) *Agentes inmunoterapéuticos*

Componentes derivados de microorganismos o bacterias (por ejemplo, derivados de muramil dipéptido, Picibanil, etc.), polisacáridos inmunopotenciadores (por ejemplo, lentinan, esquizofilan, krestin, etc.), citoquinas modificadas por ingeniería genética (por ejemplo, interferones, interleuquinas (IL), etc.), agentes estimuladores de colonias (por  
25 ejemplo, factor estimulador de colonias de granulocitos, eritropoyetina, etc.) y similares. Particularmente, IL-1, IL-2, IL-12 y similares.

(9) *Agentes farmacéuticos que se confirma que muestran un efecto de mejoría de la caquexia en modelos animales o en el uso clínico*

30 Derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol) [Journal of Clinical Oncology, vol. 12, p. 213-225, (1994), agente farmacéutico de metoclopramida, agentes farmacéuticos de tetrahidrocannabinol (la bibliografía ya se ha mencionado anteriormente), agentes que mejoran el metabolismo de las grasas (por ejemplo, ácido eicosapentaenóico, etc.) British Journal of Cancer, vol. 68, p. 314-318 (1993)], hormona de crecimiento, IGF-1, anticuerpos contra  
35 TNF- $\alpha$ , LIF, IL-6 y oncostatina M, que son los factores que introducen caquexia, y similares.

(10) *Antiflogísticos*

40 Agente esteroideos (por ejemplo, dexametasona, etc.), hialuronato sódico, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina, ketoprofeno, loxoprofeno, meloxicam, ampiroxicam, celecoxib, rofecoxib, etc.) y similares.

(11) *Otros*

45 Inhibidores de la glicación (por ejemplo, ALT-711, etc.), estimuladores de la regeneración nerviosa (por ejemplo, Y-128, VX853, prosaptide, etc.), fármacos que actúan en el sistema nervioso central (por ejemplo, antidepresivos tales como desipramina, amitriptilina, imipramina, fluoxetina, paroxetina, doxepin, carbamazepina, etc.), anticonvulsivantes (por ejemplo, lamotrigina), antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), ligandos del receptor de acetilcolina (por ejemplo, ABT-594), antagonistas del receptor de endotelina (por ejemplo, ABT-627), inhibidores de la captación de monoamina (por ejemplo, tramadol), inhibidores de la captación de indolamina (por ejemplo, furoxetina, paroxetina),  
50 analgésicos narcóticos (por ejemplo, morfina), agonistas del receptor de GABA (por ejemplo, gabapentina), inhibidores de la captación de GABA (por ejemplo, tiagabina), agonistas del receptor  $\alpha_2$  (por ejemplo, clonidina), analgésicos focales (por ejemplo, capsaicina), inhibidores de la proteína quinasa C (por ejemplo, LY-333531), ansiolíticos (por ejemplo, benzodiacepinas), inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil), agonistas del receptor de dopamina (por ejemplo, apomorfina), agentes anticolinérgicos, bloqueantes del receptor  $\alpha_1$  (por ejemplo, tamsulosin), relajantes  
55 musculares (por ejemplo, baclofeno y similares), agentes de apertura de los canales de potasio (por ejemplo, nicorandil), bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, nifedipina), fármacos profilácticos y/o terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, donepezil, rivastigmina, galantamina), fármacos terapéuticos para el parkinsonismo (por ejemplo, L-dopa), antitrombóticos (por ejemplo, aspirina, cilostazol), antagonistas del receptor NK2, fármacos terapéuticos para la infección por VIH (por ejemplo, saquinavir, zidovudina, lamivudina, nevirapina), fármaco terapéutico para enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (por ejemplo, salmeterol, bromuro de tiotropio, cilomilast) y similares.

65 Para el uso combinado del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, no se restringe el momento de la administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante. El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden administrarse a un sujeto simultáneamente o pueden administrarse en momentos diferentes. La dosis del fármaco concomitante puede determinarse de acuerdo con la dosis usada clínicamente y puede seleccionarse de forma apropiada dependiendo del sujeto que va a recibir la administración, la vía de administración, la enfermedad, la combinación y similares.

## ES 2 318 483 T3

El modo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido particularmente, y es suficiente que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se combinen tras la administración. Los ejemplos de dichos modos de administración incluyen los siguientes:

- 5 (1) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen simultáneamente para dar una sola preparación que se administra.
- (2) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por la misma vía de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos tipos de preparaciones que se administran por la misma vía de administración únicamente en momentos diferentes. (4) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por las diferentes vías de administración. (5) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos tipos de preparaciones que se administran por diferentes vías de administración únicamente en momentos diferentes (por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se administran en este orden o en orden inverso) y similares. A continuación, estos modos de administración se abrevian colectivamente como agente concomitante de la presente invención.

20 El agente concomitante de la presente invención tiene baja toxicidad y, por ejemplo, el compuesto de la presente invención o (y) el fármaco concomitante mencionado anteriormente pueden mezclarse, de acuerdo con un método conocido *per se*, con un vehículo farmacológicamente aceptable para proporcionar composiciones farmacéuticas, por ejemplo, comprimidos (incluyendo un comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con película), polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo una cápsula blanda) soluciones, inyecciones, supositorios, agentes de liberación sostenida y similares que pueden administrarse de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, local, rectal, en una vena y similares).

30 Como vehículo farmacológicamente aceptable que puede usarse para preparar el agente concomitante de la presente invención, pueden usarse los similares a los utilizados para las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente de la presente invención.

35 La relación de composición del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante en el agente concomitante de la presente invención puede seleccionarse de forma apropiada dependiendo del sujeto que va a recibir la administración, la vía de administración, las enfermedades y similares.

40 Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente concomitante de la presente invención difiere dependiendo de la forma de preparación, y normalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 20% en peso, con respecto a la preparación entera.

45 El contenido de fármaco concomitante en el agente concomitante de la presente invención difiere dependiendo de la forma de la preparación y normalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a menos de 100% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 50% en peso y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 20% en peso, con respecto a la preparación entera.

50 El contenido de aditivos tales como un vehículo y similares en el agente concomitante de la presente invención difiere dependiendo de la forma de preparación y normalmente está en el intervalo de aproximadamente 1 a 99,99% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a 90% en peso, con respecto a la preparación entera.

En el caso en el que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se preparan por separado respectivamente, pueden adoptarse los mismos contenidos.

55 La dosis del agente concomitante de la presente invención difiere dependiendo del tipo del compuesto de la presente invención, la edad, el peso corporal, el estado, la formulación del fármaco, el método de administración, el periodo de administración y similares y, por ejemplo, para un paciente que padece síndrome del intestino irritable (adulto, peso corporal: aproximadamente 60 kg), el agente de combinación se administra por vía oral, generalmente a una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg/kg/día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/día, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, y particularmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg/día, especialmente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 30 mg/kg/día, en términos del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, respectivamente, una vez o dividido varias veces al día. Por supuesto, como la dosis descrita anteriormente varía dependiendo de diversas condiciones, algunas veces pueden ser suficientes cantidades más pequeñas que la dosis mencionada anteriormente, y en otros casos tienen que administrarse cantidades por encima de este intervalo.

65 La cantidad del fármaco concomitante puede fijarse a cualquier valor a menos que sus efectos secundarios supongan un problema. La dosis diaria en términos del fármaco concomitante difiere dependiendo de la gravedad, edad, sexo, peso corporal, diferencia de sensibilidad del sujeto, periodo de administración, intervalo y naturaleza, farmaco-

logía, tipo de preparación farmacéutica, tipo de ingrediente eficaz y similares, y no está particularmente restringida, y la cantidad del fármaco, en el caso de la administración oral, normalmente está, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 100 mg, por kg de peso corporal del mamífero, y normalmente se administra en una a 4 partes a lo largo del día.

Para la administración del agente concomitante de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede administrarse después de la administración del fármaco concomitante o el fármaco concomitante puede administrarse después de la administración del compuesto de la presente invención, aunque pueden administrarse simultáneamente. Cuando se administran en un intervalo de tiempo, el intervalo difiere dependiendo del ingrediente eficaz a administrar, la formulación del fármaco y el método de administración y, por ejemplo, cuando el fármaco concomitante se administra primero, se propone como ejemplo un método en el que el compuesto de la presente invención se administra dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 3 días, preferiblemente de 10 minutos a 1 día y más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del fármaco concomitante. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, se propone como ejemplo un método en el que el fármaco concomitante se administra dentro de un intervalo de tiempo de 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 10 minutos a 6 horas y más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del compuesto de la presente invención.

### Ejemplos

La presente invención se describe en lo sucesivo con más detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos de Preparación y Ejemplos Experimentales, que no pretenden ser limitantes.

En los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, “%” significa porcentaje en peso, a menos que se indique otra cosa.

Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se midieron con tetrametilsilano como patrón interno, usando un espectrómetro Varian Gemini-200 (200 MHz), un espectrómetro Mercury-300 (300 MHz) o un espectrómetro Bruker AVANCE AV300 (300 MHz). Los 8 valores se muestran en ppm.

Otras abreviaturas usadas en la memoria descriptiva significan lo siguiente.

s:	singlete
d:	doblete
dd:	doblete doble
t:	triplete
c:	cuadruplete
m:	multiplete
a:	ancho
J:	constante de acoplamiento
Hz:	Hertzios
DMF:	N,N-dimetilformamida
CDCl <sub>3</sub> :	cloroformo deuterado
DMSO-d <sub>6</sub> :	dimetilsulfóxido-de
Boc:	terc-butoxicarbonilo
Cbz:	benciloxicarbonilo
MgSO <sub>4</sub> :	sulfato de magnesio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> :	sulfato sódico
WSC:	clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida
HOBt:	1-hidroxi-1 H-benzotriazol monohidrato

## ES 2 318 483 T3

DEPC: cianofosfato de dietilo

Dy(OTf)<sub>3</sub>: triflato de disposio

5 TFA: ácido trifluoroacético.

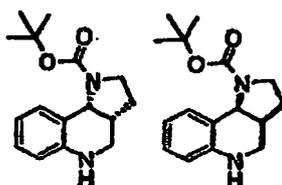
A temperatura ambiente significa generalmente el intervalo de aproximadamente 10°C a 35°C, pero no se limita particularmente en un sentido estricto.

10

### Ejemplo de Referencia 1

*(3aR\*,9bR\*)-2,3,3a,4,5,5a,9a,9b-Octahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de terc-butilo*

15



20

Se disolvió sodio (1,2 g, 50 mmol) en metanol (15 ml), se añadió anilina (0,9 g, 10 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. Esta mezcla se añadió a una suspensión de paraformaldehído (0,42 g, 14 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 ml), se añadió 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (850 mg, 5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:1-4:1, v/v) para dar el compuesto del título (180 mg, 12%) en una forma amorfa.

25

30

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 (9H, d, J = 6, 1 Hz), 1,76-2,01 (2H, m), 2,23-2,45 (1H, m), 3,13-3,57 (5H, m), 5,09 (1H, dd, J = 47,2, 4,0 Hz), 6,54-6,85 (2H, m), 7,10-7,23 (2H, m).

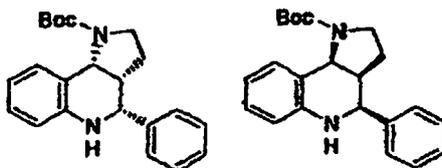
35

LC/MS (ESI) *m/z*: 275 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo de Referencia 2

*(3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de terc-butilo*

40



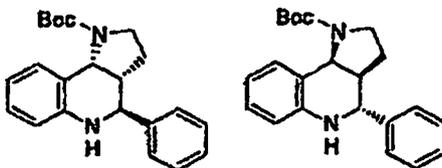
45

y

50

*(3aR\*,4S\*,9bR\*)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de terc-butilo*

55



60

Se agitaron benzaldehído (2,92 g, 28 mmol), anilina (2,56 g, 28 mmol), 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (3,4 g, 25 mmol) y Dy(OTf)<sub>3</sub> (0,61 g, 1,38 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (150 g) y eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1, v/v). El compuesto del título (3aR\*,4R\*,9bR\*) (2,7 g, 31%) se obtuvo en una forma amorfa a partir de la primera fracción eluida.

65

## ES 2 318 483 T3

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,42-1,62 (10H, m), 2,08-2,28 (1H, m), 2,52-2,59 (1H, m), 3,32-3,49 (2H, m), 3,92 (1H, m), 4,74 (1H, m), 5,36 (1H, dd, J = 42,8, 7,0 Hz), 6,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,78 (1H, m), 6,98-7,13 (1H, m), 7,23-7,49 (5H, m), 7,55-7,72 (1H, m).

5 LC/MS (ESI) m/z: 351 (MH<sup>+</sup>).

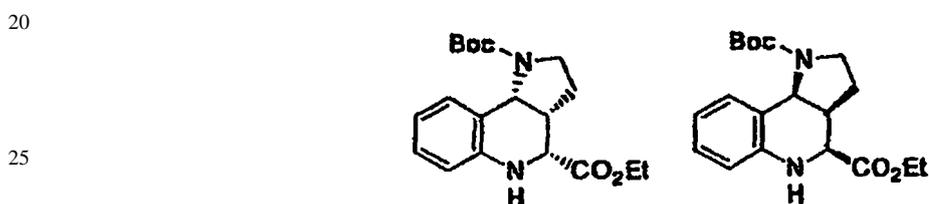
El compuesto del título (3aR\*,4S\*,9bR\*) (4,0 g, 46%) se obtuvo en una forma amorfa a partir de la segunda fracción eluida.

10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,49 (9H, s), 2,03-2,13 (2H, m) 2,54-2,64 (1H, m), 3,31-3,39 (1H, m), 3,50 (1H, s a), 4,21-4,24 (1H, m), 4,35-4,38 (1H, m), 4,83 (1H, s a), 6,57 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,65-6,79 (1H, m), 7,05-7,34 (6H, m), 7,49 (1H, s).

LC/MS (ESI) m/z: 351 (MH<sup>+</sup>).

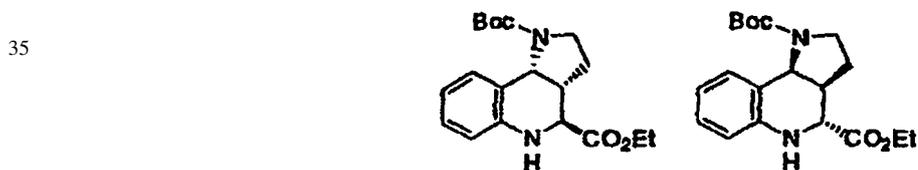
15 Ejemplo de Referencia 3

(3aR\*,4R\*,9bR\*)-2,3,3a,4,5,9b-Hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-etilo



30 y

(3aR\*,4S\*,9bR\*)-2,3,3a,4,5,9b-Hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-etilo



A una solución de glioxilato de etilo (solución al 50% en tolueno, 13,76 g, 67,4 mmol) y anilina (5,6 ml, 61,3 mmol) en tolueno (250 ml) se le añadió sulfato de magnesio (3,95 g, 32,85 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadieron una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de terc-butilo (10,37 g, 61,3 mmol) en tolueno (50 ml) y triflato de escandio (1,47 g, 3,0 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1-2:1, v/v). El compuesto del título (3aR\*,4R\*,9bR\*) (9,83 g, 46%) se obtuvo en forma de un aceite a partir de la primera fracción eluida.

45 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,73-2,10 (2H, m), 2,82-2,99 (1H, m), 3,22-3,64 (2H, m), 4,20-4,38 (4H, m), 5,29 (1H, dd, J = 21,2 Hz, 8,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 36,0 Hz, 6,8 Hz).

55 LC/MS (ESI) m/z: 347 (MH<sup>+</sup>).

El compuesto del título (3aR\*,4S\*,9bR\*) (6,99 g, 33%) se obtuvo en forma de un aceite a partir de la segunda fracción eluida.

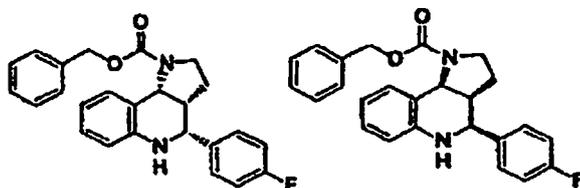
60 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,52 (9H, s), 2,00 - 2,17 (2H, m), 2,84-2,99 (1H, m), 3,25-3,63 (2H m), 3,89 (1H, s), 4,10-4,25 (3H, m), 5,00 (1H, s a), 6,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,03 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,54 (1H, s a).

65 LC/MS (ESI) m/z: 347 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo de Referencia 4

*(3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-(4-Fluorofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de bencilo*



Se agitaron 4-fluorobenzaldehído (700 mg, 5,6 mmol), anilina (525 mg, 5,6 mmol), N-Cbz-4-aminobutilaldehído dimetilacetal (1,5 g, 5,6 mmol) y Dy(OTf)<sub>3</sub> (170 mg, 0,19 mmol) a 60°C durante 2 h en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1, v/v) para dar el compuesto del título (540 mg, 24%) en una forma amorfa.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,99-2,34 (1H, m), 2,43-2,61 (1H, m), 3,28-3,54 (2H, m), 3,82-3,94 (1H, m), 4,71 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,09-5,54 (3H, m), 6,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,63-6,82 (1H, m), 7,07 (3H, t, J = 8,5 Hz), 7,20-7,76 (9H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 403 (MH<sup>+</sup>).

Usando diversos aldehídos en lugar del benzaldehído del Ejemplo de Referencia 2, glioxilato de etilo del Ejemplo de Referencia 3 y 4-fluorobenzaldehído del Ejemplo de Referencia 4 así como diversas anilinas sustituidas en lugar de anilina, se sintetizaron derivados de 2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina sustituida. Los compuestos sintetizados se muestran en la Tabla 1.

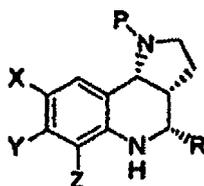


TABLA 1

Nº	P	R	X	Y	Z
1	Boc	H	H	H	H
2	Boc	fenilo	H	H	H
3	Boc	fenilo	F	H	H
4	Boc	fenilo	Cl	H	H
5	Boc	fenilo	Me	H	H
6	Boc	fenilo	OMe	H	H
7	Boc	fenilo	CN	H	H
8	Cbz	fenilo	Bu	H	H
9	Boc	fenilo	H	F	H
10	Boc	fenilo	H	Cl	H
11	Boc	fenilo	H	Me	H
12	Boc	fenilo	H	OMe	H
13	Boc	fenilo	H	CN	H
14	Boc	fenilo	H	H	F
15	Boc	fenilo	H	H	Cl
16	Boc	fenilo	H	H	Me

## ES 2 318 483 T3

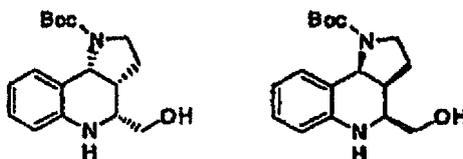
	Nº	P	R	X	Y	Z
5	17		Cbz 4-fluorofenilo	H	H	H
	18		Boc 4-fluorofenilo	F	H	H
	19		Cbz 4-clorofenilo	H	H	H
10	20		Cbz 4-tolilo	H	H	H
	21		Boc 4-cianofenilo	H	H	H
	22		Boc 4-(metiltio)fenilo	H	H	H
15	23		Cbz 3-clorofenilo	H	H	H
	24		Cbz 2-clorofenilo	H	H	H
20	25		Cbz 1-naftilo	H	H	H
	26		Boc 2-furilo	H	H	H
	27		Boc 3-furilo	H	H	H
25	28		Boc 2-metil-3-furilo	H	H	H
	29		Boc 2-tienilo	H	H	H
	30		Boc 3-tienilo	H	H	H
30	31		Cbz piridin-2-ilo	H	H	H
	32		Boc piridin-3-ilo	H	H	H
	33		Cbz piridin-4-ilo	H	H	H
35	34		Boc 1-Cbz-pirrol-2-ilo	H	H	H
	35		Cbz 1-Boc-pirrol-3-ilo	H	H	H
40	36		Cbz 1 -metil pirrol-2-ilo	H	H	H
	37		Cbz 1-pivaloioximetil-imidazol-2-ilo	H	H	H
	38		Cbz 1-pivaloioximetil-imidazol-4-ilo	H	H	H
45	39		Boc 1,3-tiazol-2-ilo	H	H	H
	40		Boc 1,3-tiazol-5-ilo	H	H	H
	41		Boc 1,3-oxazol-4-ilo	H	H	H
50	42		Boc etilo	H	H	H
	43		Cbz propilo	H	H	H
55	44		Cbz isopropilo	H	H	H
	45		Boc ciclopropilo	H	H	H
	46		Cbz isobutilo	H	H	H
60	47		Cbz terc-butilo	H	H	H
	48		Cbz butilo	H	H	H
	49		Cbz hexilo	H	H	H
65	50		Boc benciloximetilo	H	H	H

ES 2 318 483 T3

Nº	P	R	X	Y	Z
51	Cbz	(terc-butoxicarbonil)(metil)-aminometilo	H	H	H
52	Boc	4-(N-Cbz-piperidinilo)	H	H	H
53	Boc	N-Cbz-aminometilo	H	H	H
54	Boc	2-(N-Cbz-aminoetilo)	H	H	H
55	Boc	tetrahidro-2H-piran-4-ilo	H	H	H
56	Cbz	1-(4-metoxibencil)imidazol-2-ilo	H	H	H
57	Cbz	1-(4-metoxibencil)pirazol-5-ilo	H	H	H
58	Cbz	1-(tritol)pirazol-5-ilo	H	H	H
59	Cbz	1-tritol-1H-1,2,4-triazol-5-ilo	H	H	H
60	Boc	etoximetilo	H	H	H
61	Boc	etoxicarbonilo	H	H	H

Ejemplo de Referencia 5

*(3aR\*,9R\*,9bR\*)-4-(Hidroximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrollo[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de terc-butilo*



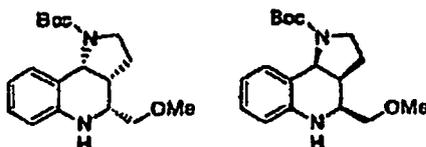
A una solución de cloruro de calcio (12,5 g, 113,1 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano-etanol (200 ml-200 ml) se le añadió borohidruro sódico (8,5 g, 226,2 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de (3aR\*,4R\*,9bR\*)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrollo[3,2-c]quinolina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-etilo (14,6 g, 46,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:9, v/v) para dar el compuesto del título (326 mg, 96%) en forma de un aceite.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,53 (9H, d, J = 11,8 Hz), 1,67-2,48 (4H, m), 3,22-3,83 (5H, m), 4,17 (1H, s a), 5,21 (1H, dd, J = 22,0, 7,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,71 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,03 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 31,2, 7,0 Hz).

LC/MS (ESI) m/z: 305 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo de Referencia 6

*(3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrollo[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de terc-butilo*



A una solución del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 5 (8,34 g, 27,4 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60% en aceite, 1,21 g, 32,8 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo (2,04 ml, 32,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura

## ES 2 318 483 T3

ambiente durante 16 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:2, v/v) para dar el compuesto del título (8,11 g, 93%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5

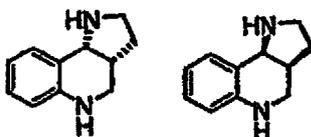
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,53 (9H, d, J = 11,4 Hz), 1,66-2,09 (2H, m), 2,28-2,47 (1H, m), 3,24-3,55 (4H, m), 3,41 (3H, s), 3,70-3,82 (1H, m), 4,10-4,22 (1H, m), 5,21 (1H, dd, J = 22,2, 7,6 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,71 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,02 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 34,0 y 7,4 Hz).

10 LC/MS (ESI) m/z: 319 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo de Referencia 7

(3aR\*,9bR\*)-2,3,3a,4,5,9b-Hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina

15



20

25 El compuesto (160 mg, 0,58 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en una solución de acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. Los materiales insolubles se separaron por decantación, se suspendieron en acetato de etilo y se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Ésta se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó. El residuo se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (70 mg, 69%) en una forma amorfa.

30

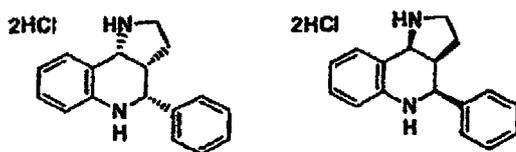
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,57-1,72 (1H, m), 2,08-2,24 (1H, m), 2,36-2,59 (1H, m), 2,84 (1H, t, J = 11,1 Hz), 2,91-3,01 (1H, m), 3,08-3,20 (2H, m), 3,55-3,77 (1H, m), 3,95-4,09 (2H, m), 6,56-6,80 (2H, m), 7,02-7,42 (2H, m).

35 LC/MS (ESI) m/z: 175 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo de Referencia 8

Dihidrocloruro de (3aS\*,4R\*,9bR\*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina

40



45

50 Se disolvió (3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de terc-butilo (2,65 g, 7,56 mmol) en acetato de etilo (10 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en una solución de acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (2,60 g, 77%).

55

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,33-1,45 (1H, m), 1,88-2,04 (1H, m), 2,81-2,92 (1H, m), 2,96-3,11 (2H, m), 4,59 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,98-5,46 (3H, m), 6,76 (1H, t, J = 7,1 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,12 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,32 (2H, dd, J = 17,9, 7,4 Hz), 7,38-7,49 (4H, m), 8,55 (1H, s a), 10,33 (1H, s a).

60

LC/MS (ESI) m/z: 251 (MH<sup>+</sup>).

65

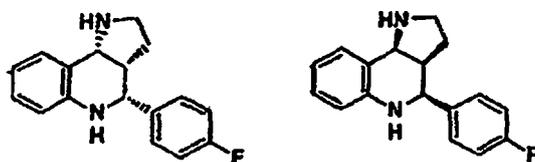
## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo de Referencia 9

*(3aS\*,4R\*,9bR\*)-4-(4-Fluorofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina*

5

10



15

Una mezcla de (3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,24 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (solución acuosa al 50%, 0,3 g) en etanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y la mezcla se lavó con etanol. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (350 mg, aprox. 100%) en forma de un aceite.

20

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34-1,44 (1H, m), 1,84-1,98 (1H, m), 2,51-2,70 (1H, m), 2,72-2,82 (1H, m), 2,86-2,97 (1H, m), 3,76 (1H, s), 4,52 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,62 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,53-6,70 (1H, m), 6,78-6,84 (1H, m), 6,97-7,12 (3H, m), 7,21-7,30 (2H, m), 7,37-7,46 (2H, m).

25

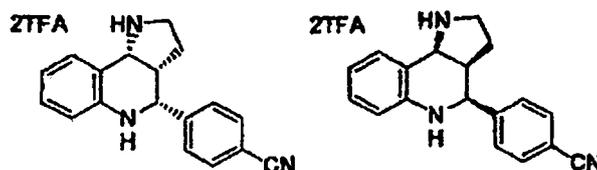
LC/MS (ESI) m/z: 269 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo de Referencia 10

*Ditrifluoroacetato de (3aS\*,4R\*,9bR\*)-4-(2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-4-il)benzoniitrilo*

30

35



40

Se disolvió (3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-(2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de terc-butilo (670 mg, 1,78 mmol) en cloroformo (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió en cloroformo y el disolvente se evaporó de nuevo. El residuo se lavó con éter y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (710 mg, 79%) en forma de cristales incoloros.

45

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,29-1,45 (1H, m), 1,81-2,02 (1H, m), 2,81-3,20 (3H, m), 4,69 (1H, d, J = 3,2 Hz), 4,97-5,13 (1H, m), 6,29 (1H, s a), 6,65 (1H, s a), 6,71-6,94 (2H, m), 7,10-7,33 (1H, m), 7,59-8,10 (5H, m), 8,54 (1H, s a), 9,70 (1H, s a).

50

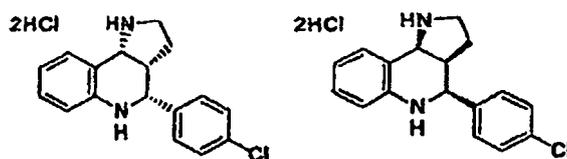
LC/MS (ESI) m/z: 276 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo de Referencia 11

*Dihidrocloreto de (3aS\*,4R\*,9bR\*)-4-(4-clorofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina*

55

60



65

## ES 2 318 483 T3

A una mezcla de (3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-(4-clorofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de bencilo (730 mg, 1,75 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (solución acuosa al 50%, 0,3 g) en etanol (10 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno en metanol (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con metanol acuoso y el filtrado se concentró. El residuo se secó a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite. (350 mg, aprox. 100%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28-1,48 (1H, m), 1,86-2,03 (1H, m), 2,79-2,93 (1H, m), 2,95-3,20 (2H, m), 4,18 (1H, s a), 4,61 (1H, s), 5,02 (1H, s), 6,22 (1H, s a), 6,76 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,12 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,38-7,75 (4H, m), 8,59 (1H, s a), 10,6 (1H, s a).

LC/MS (ESI) m/z: 285 (MH<sup>+</sup>).

De la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 7 al Ejemplo de Referencia 11, el grupo Cbz y el grupo Boc se retiraron de los compuestos del Ejemplo de Referencia 6 y la Tabla 1, respectivamente. Los compuestos sintetizados se muestran en la Tabla 2.

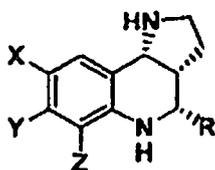


TABLA 2

Nº	R	X	Y	Z	sal
1	H	H	H	H	-
2	fenilo	H	H	H	2HCl
3	fenilo	F	H	H	2HCl
4	fenilo	Cl	H	H	2HCl
5	fenilo	Me	H	H	2HCl
6	fenilo	OMe	H	H	2HCl
7	fenilo	CN	H	H	2HCl
8	fenilo	Bu	H	H	2HCl
9	fenilo	H	F	H	2HCl
10	fenilo	H	Cl	H	2HCl
11	fenilo	H	Me	H	2HCl

## ES 2 318 483 T3

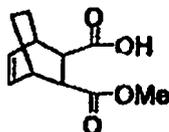
	12 fenilo	H	OMe	H	2HCl
	13 fenilo	H	CN	H	-
5	14 fenilo	H	H	F	2HCl
	15 fenilo	H	H	Cl	2HCl
10	16 fenilo	H	H	Me	2HCl
	17 4-fluorofenilo	H	H	H	-
	18 4-fluorofenilo	F	H	H	2HCl
15	19 4-clorofenilo	H	H	H	2HCl
	20 4-tolilo	H	H	H	.
	21 4-cianofenilo	H	H	H	2TFA
20	22 4-(metiltio) fenilo	H	H	H	2HCl
	23 3-clorofenilo	H	H	H	2HCl
25	24 2-clorofenilo	H	H	H	2HCl
	25 1-naftilo	H	H	H	-
	26 2-furilo	H	H	H	2TFA
30	27 3-furilo	H	H	H	2TFA
	28 2-metil-3-furilo	H	H	H	2HCl
	29 2-tienilo	H	H	H	2TFA
35	30 3-tienilo	H	H	H	2TFA
	31 piridin-2-ilo	H	H	H	-
40	32 piridin-3-ilo	H	H	H	3TFA
	33 piridin-4-ilo	H	H	H	-
	34 1-Cbz-pirrol-2-ilo	H	H	H	2TFA
45	35 1 -Boc-pirrol-3-ilo	H	H	H	-
	36 1-metilpirrol-2-ilo	H	H	H	-
	37 1-pivaloiloimetil-imidazol-2-ilo	H	H	H	2HCl
50	38 1-pivaloiloimetil-imidazol-4-ilo	H	H	H	-
	39 1,3-tiazol-2-ilo	H	H	H	2TFA
	40 1,3-tiazol-5-ilo	H	H	H	2HCl
55	41 1,3-oxazol-4-ilo	H	H	H	2HCl
	42 etilo	H	H	H	2HCl
60	43 propilo	H	H	H	-
	44 isopropilo	H	H	H	-
	45 ciclopropilo	H	H	H	2HCl
65	46 isobutilo	H	H	H	-

ES 2 318 483 T3

47	terc-butilo	H	H	H	-
48	butilo	H	H	H	-
49	hexil H	H	H	H	-
50	benciloximetilo	H	H	H	2HCl
51	(terc-butoxicarbonil)(metil)-aminometilo	H	H	H	-
52	4-(N-Cbz-piperidinilo)	H	H	H	2HCl
53	N-Cbz-aminometilo	H	H	H	2HCl
54	2-(N-Cbz-aminoetilo)	H	H	H	2HCl
55	tetrahidro-2H-piran-4-ilo	H	H	H	2HCl
56	1-(4-metoxibencil)imidazol-2-ilo	H	H	H	-
57	1-(4-metoxibencil)pirazol-5-ilo	H	H	H	-
58	1-(tritol)pirazol-5-ilo	H	H	H	-
59	1-tritol-1H-1,2,4-triazol-5-ilo	H	H	H	-
60	etoximetilo	H	H	H	2HCl
61	metoximetilo	H	H	H	2HCl

Ejemplo de Referencia 12

*Ácido cis-3-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxílico*

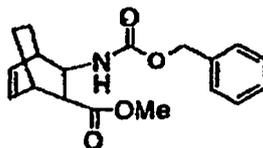


Se suspendió 3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etano-2-benzofuran-1,3-diona (10,2 g, 57,2 mmol) en metanol (70 ml) y la suspensión se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (11,6 g, 97%) en forma de cristales.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,27-1,38 (2H, m), 1,47-1,64 (2H, m), 2,89-3,27 (4H, m), 3,59 (3H, s), 6,26-6,41 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 13

*cis-3-[[Benciloxi]carbonil]amino}biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxilato de metilo*



El compuesto (10,5 g, 50,2 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 12 se disolvió en diclorometano (150 ml), se añadieron trietilamina (5,3 g, 52,7 mmol) y clorocarbonato de etilo (5,7 g, 52,7 mmol) a  $-10^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min. A esta mezcla se le añadió una mezcla de azida sódica (6,5 g, 100 mmol), sulfato de tetrabutilamonio (3,4 g, 10 mmol) y agua (50 ml) y la mezcla se agitó a  $5^\circ\text{C}$  durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, se secó (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar cis-3-(azidacarbonil)biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxilato de metilo.

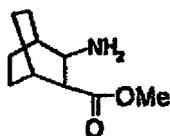
## ES 2 318 483 T3

Este producto (50 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (150 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico hidrato (cantidad catalítica) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadieron alcohol bencílico (16,2 g, 150 mmol) y (acetiloxi)(tributil)estannano (175 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (100 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (3:1, v/v) para dar el compuesto del título (7,7 g, 46%) en forma de cristales a partir de la primera fracción eluida.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,13-1,62 (6H, m), 2,69-2,80 (1H, m), 3,04 (1H, d, J = 9, 8 Hz), 3,45 (3H, s), 4,29-4,41 (1H, m), 4,96-5,13 (2H, m), 6,16 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,54 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,29-7,39 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 14

*cis-3-Aminobiciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de metilo*

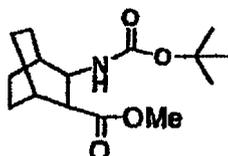


El compuesto (3,8 g, 11,5 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 13 se disolvió en metanol (50 ml) y la mezcla se agitó en presencia de paladio al 10% sobre carbono (solución acuosa al 50%, 1,0 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 12 h. El catalizador se retiró por filtración y el residuo se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,35 g, aprox. 100%) en forma de un aceite.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23-2,03 (10H, m), 2,75-2,77 (1H, m), 3,34 (1H, dd, J = 9,6, 3,5 Hz), 3,71 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 15

*cis-3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de metilo*

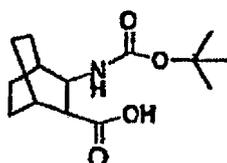


El compuesto (2,1 g, 1,1,5 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 14 se suspendió en diclorometano (400 ml), se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (41,6 g, 19,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la capa acuosa separada se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (100 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:1, v/v) para dar el compuesto del título (2,7 g, 83%) en una forma amorfa.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35-1,92 (19H, m), 2,96 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,66-3,67 (3H, m), 4,02-4,10 (1H, m), 5,72 (1H, d, J = 9,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 16

*Ácido cis-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico*



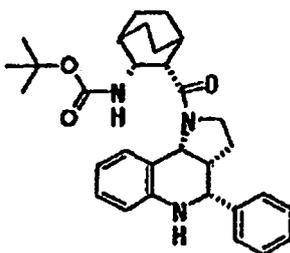
## ES 2 318 483 T3

Una mezcla del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 15 (5,7 g, 19,5 mmol), metanol (5 ml) y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (5 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (5,2 g, 94%).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34-2,33 (18H, m), 2,81-3,08 (1H, m), 4,05-4,17 (1H, m), 5,78-5,85 (1H, m), 7,01-7,10 (1H, m).

### 10 Ejemplo de Referencia 17

*{(2R\*,3S\*)-3-[(3aR\*,4R\*,9bR\*)-(4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-c]quinolina-1-il)carbonil]biciclo[2.2.2]oct-2-il}carbamato de terc-butilo*

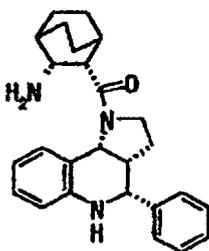


A una mezcla del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 8 (500 mg, 2,0 mmol), el compuesto (566 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 16, trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol), acetonitrilo (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió gota a gota DEPC (359 mg, 2,2 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min y a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (6:1-2:1, v/v) para dar el compuesto del título (750 mg, 75%) en una forma amorfa.

LC/MS (ESI) m/z: 502 ( $\text{MH}^+$ ).

### 40 Ejemplo de Referencia 18

*Hidrocloruro de (2R\*,3S\*)-3-[(3aR\*,4R\*,9bR\*)-(4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil]biciclo[2.2.2]octano-2-amina*

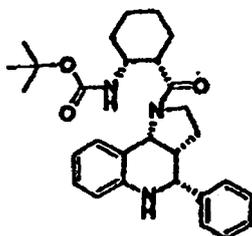


El compuesto (730 mg, 1,46 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 17 se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en una solución de acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron para dar el compuesto del título (630 mg, 92%).

LC/MS (ESI) m/z: 402 ( $\text{MH}^+$ ).

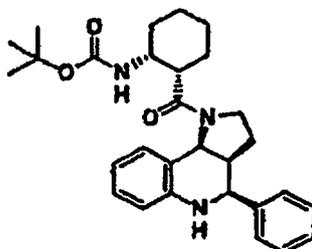
## Ejemplo de Referencia 19

(1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirroló[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil]carbamato de terc-butilo



y

(1R,2S)-2-[[[(3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirroló[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil]carbamato de terc-butilo



A una solución del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 8 (13 g, 40,2 mmol) y ácido (1S,2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (11,7 g, 48,2 mmol) en DMF (200 ml) se le añadieron gota a gota trietilamina (16,9 ml, 121 mmol) a 0°C y posteriormente una solución de DEPC (6,74 ml, 40,2 mmol) en DMF (40 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro). Después de la concentración a presión reducida, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (10:1:1, v/v). Se obtuvo (1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirroló[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil]carbamato de terc-butilo (9,57 g, 50%) en una forma amorfa incolora a partir de la primera fracción objeto eluida.

LC/MS (ESI) m/z: 476 (MH<sup>+</sup>).

Se obtuvo (1R,2S)-2-[[[(3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirroló[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil]carbamato de terc-butilo (9,53 g, 50%) en una forma amorfa incolora a partir de la segunda fracción objeto eluida.

LC/MS (ESI) m/z: 476 (MH<sup>+</sup>).

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 19, los compuestos de la Tabla 3 se sintetizaron usando los compuestos de la Tabla 2.

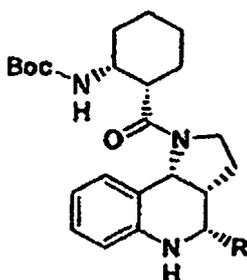
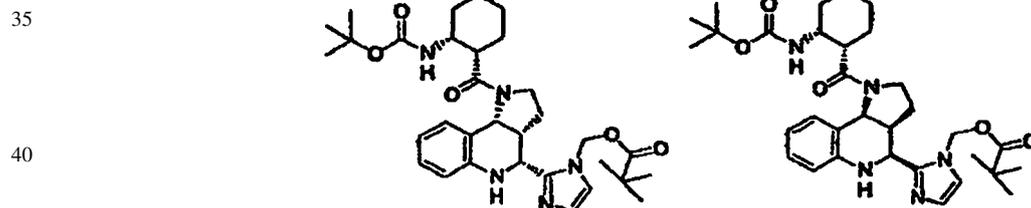


TABLA 3

Nº R
1 fenilo
2 3-tienilo
3 1-propilo
4 ciclopropilo
5 metoximetilo
6 1,3-oxazol-4-ilo
7 2-metil-3-furilo
8 1,3-tiazol-5-ilo
9 Etoximetilo
10 1-Cbz-pirrol-2-ilo
11 tetrahidro-2H-piran-4-ilo

Ejemplo de Referencia 20

30 *Pivalato de {2-[(3aR\*,4R\*,9bR\*)-1-((1S,2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil)carbonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-il]-1H-imidazol-1-il}metilo*

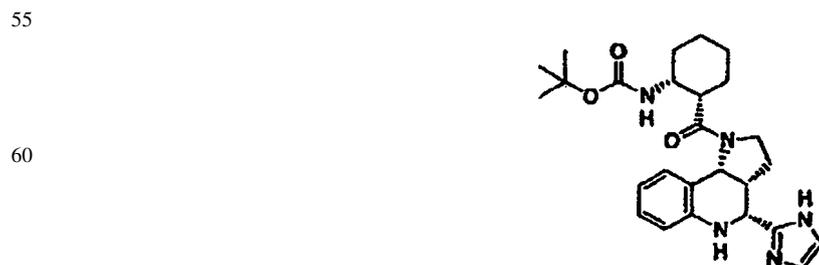


45 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 19 y usando dihidrocloruro de pivalato de {2-[(3aS\*,4R\*,9bR\*)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-il]-1H-imidazol-1-il}metilo en la Tabla 2, se obtuvo el compuesto del título.

LC/MS (ESI) m/z: 580 (MH<sup>+</sup>).

50 Ejemplo de Referencia 21

*((1R,2S)-2-[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo*

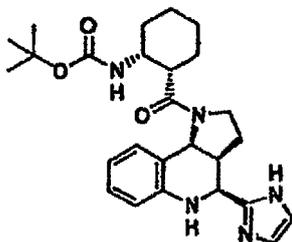


y

## ES 2 318 483 T3

((1R,2S)-2-[[[(3aS,4S,9bS)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]carbamato de terc-butilo

5



10

15 A una solución del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 20 (5,81 g, 10 mmol) en metanol (150 ml) se le añadió amoniaco acuoso al 25% (120 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-metanol (1:0-9:1 v/v). Se obtuvo ((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]-carbamato de terc-butilo (2,00 g, 43%) en una forma amorfa incolora a partir de la primera fracción.

20

LC/MS (ESI) m/z: 466 (MH<sup>+</sup>).

25 Se obtuvo ((1R,2S)-2-[[[(3aS,4S,9bS)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]carbamato de terc-butilo (2,11 g, 45%) en una forma amorfa incolora a partir de la segunda fracción eluida.

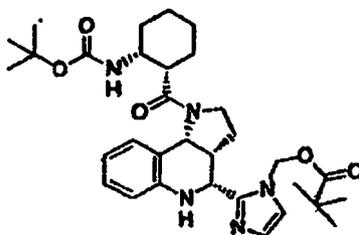
30

LC/MS (ESI) m/z: 466 (MH<sup>+</sup>).

30 Ejemplo de Referencia 22

*Pivalato de {2-[(3aR,4R,9bR)-1-((1S,2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil]carbonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-il]-1H-imidazol-1-il]metilo*

35



40

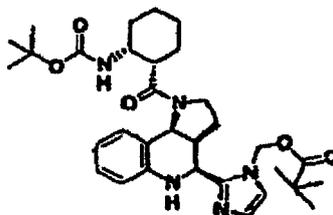
45

y

50 *Pivalato de {2-[(3aS,4S,9bS)-1-((1S,2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil]carbonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-il]-1H-imidazol-1-il]metilo*

50

55



60

65 A una solución del compuesto (3aR,4R,9bR) (2,42 g, 5,19 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 21 en DMF (50 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60% en aceite, 0,27 g, 6,75 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió gota a gota pivalato de clorometilo (0,98 ml, 6,75 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro). Después de la concentración a presión reducida, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna

## ES 2 318 483 T3

sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:1-0:1, v/v). El compuesto del título (2,51 g, 83%) se obtuvo en una forma amorfa incolora a partir de la fracción objeto.

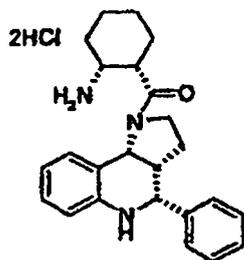
LC/MS (ESI) m/z: 580 (MH<sup>+</sup>).

De la misma manera y usando el compuesto (3aS,4S,9bS) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 21, se sintetizó pivalato de (2-[(3aS,4S,9bS)-1-({(1S,2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}carbonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolin-4-il]-1H-imidazol-1-il)metilo.

LC/MS (ESI) m/z: 580 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo de Referencia 23

*Dihidrocloreto de (1R,2S)-2-([(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexilamina*



Una mezcla de (1R,2S)-2-[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexilcarbamatato de terc-butilo (2,71 g, 5,7 mmol), cloruro de hidrógeno 4 N en una solución de acetato de etilo (10 ml) y metanol (30 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título (2,29 g, 90%) en forma de un polvo incoloro.

LC/MS (ESI) m/z: 375 (MH<sup>+</sup>).

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 23 y usando los compuestos sintetizados en el Ejemplo de Referencia 22 y los compuestos de la Tabla 3, se sintetizaron los compuestos de la Tabla 4 y la Tabla 5.



TABLA 4

N°	R
1	fenilo
2	3-tienilo
3	1-pivaloiloximetil-imidazol-2-ilo
4	1-propilo
5	Ciclopropilo

ES 2 318 483 T3

N° R
6 Metoximetilo
7 1,3-oxazol-4-ilo
8 2-metil-3-furilo
9 1,3-tiazol-5-ilo
10 etoximetilo
11 1-Cbz-pirrol-2-ilo
12 tetrahidro-2H-piran-4-ilo

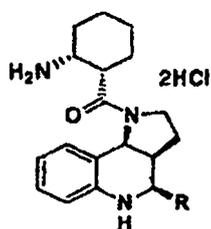


TABLA 5

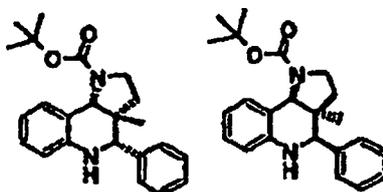
N° R
1 fenilo
2 3-tienilo
3 1-pivaloiloximetil-imidazol-2-ilo
4 1-propilo
5 Ciclopropilo
6 Metoximetilo
7 1,3-oxazol-4-ilo
8 2-metil-3-furilo
9 1,3-tiazol-5-ilo
10 Etoximetilo
11 1-Cbz-pirrol-2-ilo
12 tetrahidro-2H-piran-4-ilo

## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo de Referencia 24

(3aR\*,4S\*,9bR\*)-3a-Metil-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de terc-butilo (forma endo)

5



10

15 A una mezcla de benzaldehído (425 mg, 4,0 mmol), anilina (372 mg, 4,0 mmol) y acetonitrilo (8 ml) se le añadieron N-Boc-3-metildihidropirrol (732 mg, 4,0 mmol) y Dy(OTf)<sub>3</sub> (122 mg, 0,19 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1, v/v) para dar el compuesto del título (780 mg, 53%) en una forma amorfa.

20

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,88 (3H, s), 1,29-1,36 (1H, m), 1,49-1,59 (9H, m), 2,39-2,56 (1H, m), 3,24-3,58 (2H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,31-4,35 (1H, m), 4,87 (1H, d, J = 54,0 Hz), 6,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,76 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,02-7,11 (1H, m), 7,30-7,40 (4H, m), 7,40-7,48 (1H, m), 7,48-7,79 (1H, m).

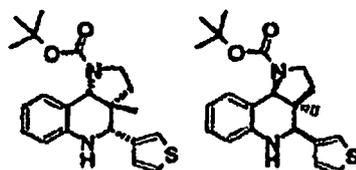
25

LC/MS (ESI) m/z: 365 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo de Referencia 25

30 (3aR\*,4R\*,9bR\*)-3a-Metil-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de terc-butilo (forma endo)

35



40

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 24 y usando 3-tiofenocarbaldehído.

45

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,92 (3H, s), 1,23-1,38 (1H, m), 1,53 (9H, d, J = 18,3 Hz), 2,36-2,53 (1H, m), 3,23-3,59 (2H, m), 3,94-4,05 (1H, m), 4,47 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,76-4,93 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,76 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,02-7,09 (1H, m), 7,11-7,19 (1H, m), 7,21-7,40 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 72,5, 7,3 Hz).

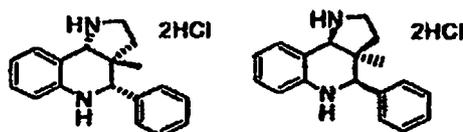
50

LC/MS (ESI) m/z: 371 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo de Referencia 26

Dihidrocloruro de (3aS\*,4S\*,9bR\*)-3a-metil-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina

55



60

65 El compuesto (730 mg, 2,0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 24 se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en una solución de acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó durante 12 h. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (685 mg, aprox. 100%) en forma de cristales.

LC/MS (ESI) m/z: 265 (MH<sup>+</sup>).

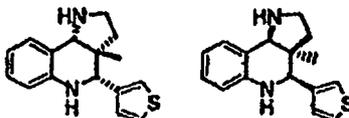
## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo de Referencia 27

*(3aS\*,4R\*,9bR\*)-3a-Metil-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina*

5

10



15

El compuesto (900 mg, 2,43 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 25 se suspendió en ácido trifluoroacético (5 ml) y la suspensión se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (800 mg, aprox. 100%) en forma de cristales.

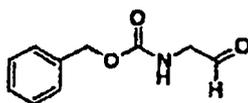
20

LC/MS (ESI) m/z: 271 (M+H<sup>+</sup>)

Ejemplo de Referencia 28

*(2-Oxoetil)carbamato de bencilo*

25



30

Una solución (30 ml) de cloruro de oxalilo (1,72 ml, 20,0 mol) en diclorometano se añadió gota a gota a una solución (10 ml) de dimetilsulfóxido (2,84 ml, 40,0 mmol) en diclorometano a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min. A la mezcla de reacción se le añadió una solución (45 ml) de (2-hidroxi)etil carbamato de bencilo (1,95 g, 10,0 mmol) en diclorometano y la mezcla se agitó adicionalmente durante 15 min. Se añadió trietilamina (6:93 ml, 50,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. La temperatura se aumentó hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (7:3-3:2, v/v) para dar el compuesto del título (930 mg, 48%) en forma de un aceite incoloro.

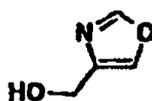
40

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,14 (2H, d, J = 5,1 Hz), 5,13 (2H, s), 5,47 (1H, a), 7,31-7,37 (5H, m), 9,64 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 29

*1,3-Oxazol-4-ilmetanol*

50



55

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,69 g, 70,9 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de 1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (5,00 g, 35,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h y la temperatura se aumentó gradualmente hasta 0°C. Después de agitar durante 1 h, se añadieron agua (2,7 ml), después una solución acuosa al 15% de hidróxido sódico (2,7 ml) y después agua (8,1 ml) y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, el precipitado se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título (930 mg, 27%) en forma de un aceite incoloro.

60

65

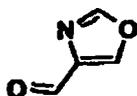
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,27 (1H, s a), 4,64 (2H, s), 7,64 (1H, s), 7,90 (1H, s).

## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo de Referencia 30

#### *1,3-Oxazol-4-carbaldehído*

5



10

A una solución de 1,3-oxazol-4-ilmetanol (1,88 g, 19 mmol) en cloroformo (200 ml) se le añadió dióxido de manganeso (33,0 g, 379 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los materiales insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,00 g, 54%) en forma de un aceite incoloro.

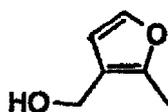
15

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,99 (1H, s), 8,32 (1H, s), 10,0 (1H, s).

### Ejemplo de Referencia 31

#### *(2-Metil-3-furil)metanol*

20



25

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (5,17 g, 136 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2-metil-3-furoato de etilo (10,0 g, 64,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 h, la temperatura se aumentó gradualmente hasta  $0^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h. Se añadieron agua y una solución acuosa al 15% de hidróxido sódico y a la mezcla se le añadió  $\text{MgSO}_4$  anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (8:2, v/v) para dar el compuesto del título (7,98 g, aprox. 100%) en forma de un aceite incoloro.

30

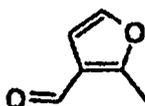
$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,29 (3H, s), 4,47 (2H, d,  $J = 5,4$  Hz), 6,36 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 7,26 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

35

### Ejemplo de Referencia 32

#### *2-Metil-3-furinaldehído*

40



45

A una solución de (2-metil-3-furil)metanol (2,00 g, 17,8 mmol) en cloroformo (200 ml) se le añadió dióxido de manganeso (33,0 g, 379 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y adicionalmente a  $60^\circ\text{C}$  durante 3 h. Los materiales insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (95:5-90:10, v/v) para dar el compuesto del título (235 mg, 12%) en forma de un aceite incoloro.

50

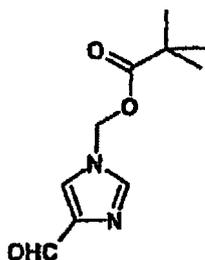
$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,59 (3H, s), 6,68 (1H, s), 7,29 (1H, s), 9,93 (1H, s).

### Ejemplo de Referencia 33

55

#### *Pivalato de (4-formil-1H-imidazol-1-il)metilo*

60



65

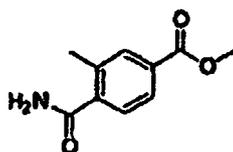
## ES 2 318 483 T3

A una suspensión de hidruro sódico (al 60% en aceite, 1,0 g, 26 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de 1H-imidazolo-4-carbaldehído (1,92 g, 20 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió adicionalmente gota a gota pivalato de clorometilo (3,92 g, 26 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa al 6% de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (100 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (4: 1-1:2, v/v) para dar el compuesto del título (4,11 g, 98%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18 (9H, s), 5,90 (2H, s), 7,77-7,79 (2H, m), 9,90 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 34

4-(Aminocarbonil)-3-metilbenzoato de metilo

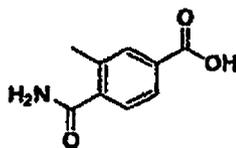


Una mezcla de 4-bromo-2-metilbenzamida (1,65 g, 7,75 mmol), trietilamina (2,17 ml, 15,5 mmol), acetato de paladio (0,0873 g, 0,388 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,215 g, 0,388 mmol), metanol (5 ml) y DMF (15 ml) se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a 70°C durante 22 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro). Después de la concentración a presión reducida, los cristales obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,05 g, 70%) en forma de una aguja de color pardo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,53 (3H, s), 3,39 (3H, s), 5,73-5,96 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,85-7,94 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 35

Ácido 4-(aminocarbonil)-3-metilbenzoico

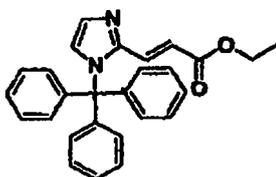


A una solución del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 34 (0,759 g, 3,39 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió gota a gota una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (7,9 ml, 7,9 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró hasta alcanzar aproximadamente la mitad de su volumen a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa orgánica se extrajo con agua y a las capas acuosas combinadas se les añadió gota a gota ácido clorhídrico 6 N (1,5 ml) a 0°C. El polvo incoloro precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título (0,643 g, 91%).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,40 (3H, s), 7,44 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,52 (1H, s a), 7,75-7,89 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 36

(2E)-3-(1-Tritil-1H-imidazol-2-il)acrilato de etilo



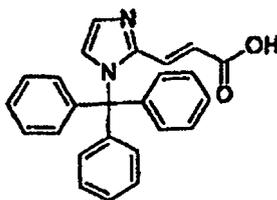
## ES 2 318 483 T3

A una suspensión de hidruro sódico (al 60% en aceite, 0,811 g, 20,3 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadió gota a gota (dietoxifosforil)acetato de etilo (4,33 ml, 21,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de 2-formil-1-tritilimidazol (5,28 g, 15,6 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla se agitó durante 8 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro). Después de la concentración a presión reducida, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:1-1:1, v/v). El compuesto del título (3,28 g, 52%) se obtuvo en forma de un polvo incoloro a partir de la fracción objeto.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,13 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,00 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,51 (1H, d, J = 15,3 Hz), 6,68 (1H, d, J = 15,3 Hz), 6,86 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,08-7,16 (7H, m), 7,28-7,35 (9H, m).

### Ejemplo de Referencia 37

Ácido (2E)-3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)acrílico

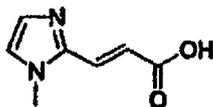


De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 35 y usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 36, se sintetizó el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6,28 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,00-7,08 (6H, m), 7,10 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,33-7,45 (9H, m), 12,1 (1H, s a).

### Ejemplo de Referencia 38

Ácido (2E)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)acrílico

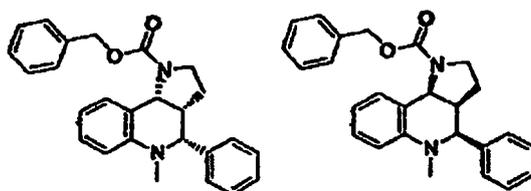


De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 36 y en el Ejemplo de Referencia 35 y usando 2-formilmetilimidazol en lugar de 2-formil-1-tritilimidazol del Ejemplo de Referencia 36, se sintetizó el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,76 (3H, s), 6,53 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,05 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 15,3 Hz).

### Ejemplo de Referencia 39

(3aR\*,4R\*,9bR\*)-5-Metil-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de bencilo



Se suspendió hidruro sódico (al 60% en aceite, 120 mg, 3,0 mmol) en DMF (12 ml), se añadió (3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de bencilo (960 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se le añadió yoduro de metilo (426 mg, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (5:1, v/v) para dar el compuesto del título (330 mg, 33%) en una forma amorfa.

## ES 2 318 483 T3

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,51-1,58 (1H, m), 1,87-2,16 (1H, m), 2,39-2,62 (1H, m), 2,74 (3H, d,  $J = 2,0$  Hz), 3,25-3,48 (2H, m), 4,49 (1H, dd,  $J = 6,2, 3,8$  Hz), 5,15-5,43 (3H, m), 6,64-6,85 (2H, m), 7,11-7,23 (1H, m), 7,24-7,59 (11H, m).

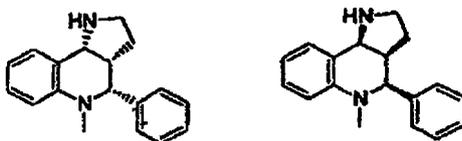
LC/MS (ESI)  $m/z$ : 399 ( $\text{MH}^+$ ).

5

Ejemplo de Referencia 40

*(3aR\*,4R\*,9bR\*)-5-Metil-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-c]quinolina*

10



15

El compuesto (300 mg, 0,75 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 39 se disolvió en etanol (10 ml) y se realizó una reacción de hidrogenación en presencia de paladio al 10% sobre carbono (solución acuosa al 50%, 0,15 g) a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con etanol. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite (150 mg, 65%). Este producto no se purificó adicionalmente y se usó para la siguiente reacción.

20

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,59-1,73 (2H, m), 1,87-2,02 (1H, m), 2,40-2,56 (1H, m), 2,59-2,69 (1H, m), 2,70-2,86 (4H, m), 4,24-4,32 (1H, m), 4,41 (1H, d,  $J = 4,6$  Hz), 6,76-6,83 (2H, m), 7,16-7,39 (7H, m).

25

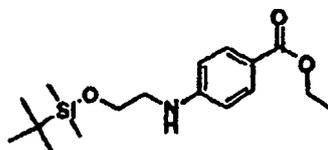
LC/MS (ESI)  $m/z$ : 265 ( $\text{MH}^+$ ).

30

Ejemplo de Referencia 41

*4-[(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)-amino]benzoato de etilo*

35



40

A una solución de {[terc-butil(dimetil)silil]oxi}acetaldehído (2,00 g, 11,5 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió 4-aminobenzoato de etilo (1,90 g, 11,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,41 g, 16,1 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico con refrigeración con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1-1:1, v/v) para dar el compuesto del título (3,52 g, 95%) en forma de un aceite incoloro.

45

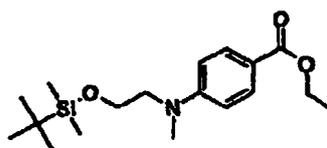
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,00 (6H, s), 0,83 (9H, s), 1,29 (3H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,21 (2H, t,  $J = 5,1$  Hz), 3,75 (2H, t,  $J = 5,1$  Hz), 4,24 (2H, c,  $J = 6,9$  Hz), 6,50 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,80 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz).

50

Ejemplo de Referencia 42

*4-[(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)(metil)amino]benzoato de etilo*

55



60

A una solución de 4-[(2-[[terc-butyl(dimethyl)silyloxy]ethyl)amino]benzoato de etilo (2,52 g, 7,79 mmol) en diclorometano (32 ml) se le añadieron una solución acuosa al 37% de formaldehído (2,08 ml, 25,7 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (6,93 g, 32,7 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna

65

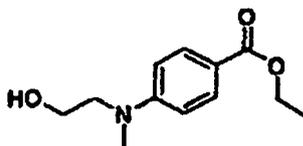
## ES 2 318 483 T3

sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:0-7:3, v/v) para dar el compuesto del título (2,33 g, 89%) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,00 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,05 (3H, s), 3,53 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,78 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,31 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,64 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo de Referencia 43

4-[(2-Hidroxi)etil](metil)amino]benzoato de etilo

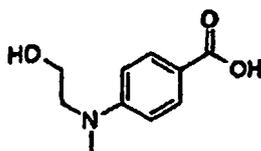


A una solución (30 ml) de 4-[(2-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]etil) (metil)amino]benzoato de etilo (2,33 g, 6,90 mmol) en tetrahidrofurano se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 10 M en tolueno, 10,4 ml, 10,4 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después de la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (3:2-1:4, v/v) para dar el compuesto del título (1,11 g, 72%) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,07 (3H, s), 3,57 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,84 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,31 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 44

Ácido 4-[(2-Hidroxi)etil](metil)amino]benzoico

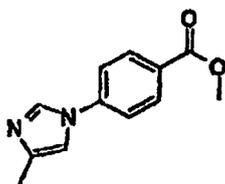


A una solución (10 ml) de 4-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]benzoato de etilo (500 mg, 2,24 mmol) en metanol se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sodico (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se lavó con éter dietílico. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (119 mg, 27%) en forma de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,07 (3H, s), 3,56 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,84 (1H, s), 6,70 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de Referencia 45

4-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo



Una mezcla de 4-fluorobenzoato de metilo (1,00 g, 6,49 mmol), 4-metilimidazol (559 mg, 6,81 mmol), carbonato potásico (941 mg, 6,81 mmol) y DMF (30 ml) se agitó a 110°C durante 24 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice básico eluyendo con acetato de etilo-metanol (1:0-1:1, v/v) para dar el compuesto del título (137 mg, 10%) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,31 (3H, s), 3,95 (3H, s), 7,07 (1H, s), 7,41-7,44 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,11-8,19 (2H, m).

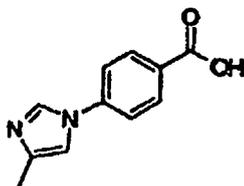
## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo de Referencia 46

#### Ácido 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoico

5

10



15

A una solución (5 ml) de 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo (137 mg, 0,635 mmol) en metanol se le añadió hidróxido sódico 1 M (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (5 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se usó para la siguiente reacción sin purificación.

20

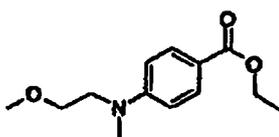
$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,50 (3H, s), 7,68 (1H, s), 7,77 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,22 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,77 (1H, s).

### Ejemplo de Referencia 47

25

#### 4-[(2-Metoxietil)(metil)amino]benzoato de etilo

30



35

A una solución de 4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]benzoato de etilo (611 mg, 2,74 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron hidruro sódico (al 60% en aceite, 143 mg, 3,56 mmol) y yoduro de metilo (0,222 ml, 3,56 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:0-7:3, v/v) para dar el compuesto del título (467 mg, 72%) en forma de un aceite incoloro.

40

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 3,06 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,56-3,58 (4H, m), 4,31 (2H, c,  $J = 7,2$  Hz), 6,66 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz), 7,90 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz).

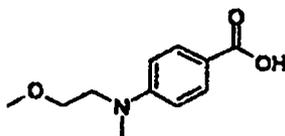
45

### Ejemplo de Referencia 48

50

#### Ácido 4-[(2-metoxietil)(metil)amino]benzoico

55



60

A una solución (10 ml) de 4-[(2-metoxietil)(metil)amino]benzoato de etilo (467 mg; 1,97 mmol) en metanol se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (10 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se le añadieron agua y éter dietílico. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (340 mg, 82%) en forma de un sólido de color blanco.

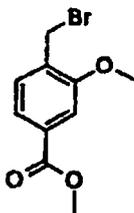
65

## Ejemplo de Referencia 49

*4-(Bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo*

5

10



15

20

Una mezcla de 3-metoxi-4-metilbenzoato de metilo (10,0 g, 55,5 mmol), N-bromosuccinimida (10,7 g, 60,9 mmol), n2,2'-azobis(isobutironitrilo) (1,6 mg) y acetato de etilo (200 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y al residuo se le añadió hexano. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:1-7:3, v/v) para dar el compuesto del título (12,8 g, 92%) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,92 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,55 (2H, s), 7,38 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 7,60 (1H, dd,  $J = 1,5,8,1$  Hz).

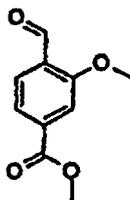
25

## Ejemplo de Referencia 50

*4-Formil-3-metoxibenzoato de metilo*

30

35



40

45

A una solución de 4-(bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo (3,00 g, 11,6 mmol) en dimetilsulfóxido (16 ml) se le añadió hidrogenocarbonato sódico (1,00 g, 13,6 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:0-7:3, v/v) para dar el compuesto del título (870 mg, 39%) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,96 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,67 (1H, s), 7,68 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,8,8 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 10,51 (1H, s).

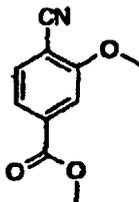
50

## Ejemplo de Referencia 51

*4-Ciano-3-metoxibenzoato de metilo*

55

60



65

A una solución (20 ml) de 4-formil-3-metoxibenzoato de metilo (870 mg, 4,48 mmol) en ácido fórmico se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (405 mg, 5,82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La temperatura se aumentó hasta 50°C y la mezcla se agitó adicionalmente durante 24 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se

## ES 2 318 483 T3

sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:0-7:3, v/v) para dar el compuesto del título (780 mg, 91%) en forma de un aceite incoloro.

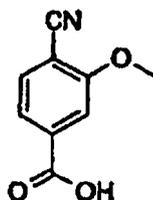
$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,96 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,62-7,69 (3H, m).

5

Ejemplo de Referencia 52

*Ácido 4-ciano-3-metoxibenzoico*

10



15

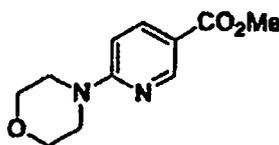
20 A una solución (37 ml) de 4-ciano-3-metoxibenzoato de metilo (700 mg, 3,66 mmol) en metanol se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (37 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en agua y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (690 mg, aprox. 100%) en forma de un sólido de color blanco.

25

Ejemplo de Referencia 53

*6-Morfolin-4-ilnicotinato de metilo*

30



35

40 Una mezcla de 6-cloronicotinato de metilo (1,02 g, 5,93 mmol), morfolina (0,57 ml, 6,52 mmol), carbonato potásico (1,06 g, 7,71 mmol) y DMF (20 ml) se agitó a 100°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro) y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (0,93 g, 71%) en forma de un polvo incoloro.

45

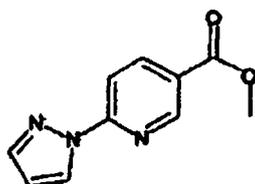
$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,64-3,70 (4H, m), 3,78-3,85 (4H, m), 3,88 (3H, s), 6,57 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,6$  Hz), 8,05 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,4$  Hz), 8,81 (1H, dd,  $J = 2,4, 0,6$  Hz).

Ejemplo de Referencia 54

50

*6-(1H-Pirazol-1-il)nicotinato de metilo*

55



60

65 A una suspensión de pirrol (0,356 g, 5,23 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60% en aceite, 0,233 g, 5,81 mmol). Después de agitar durante 5 h, se añadió 6-cloronicotinato de metilo (1,00 g, 5,81 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 27 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro). Después de la concentración a presión reducida, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con hexano para dar el compuesto del título (0,683 g, 64%) en forma de un polvo incoloro.

## ES 2 318 483 T3

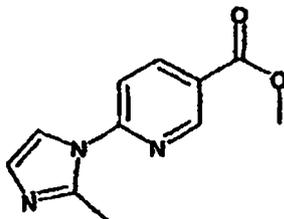
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,97 (3H, s), 6,51 (1H, dd,  $J = 4,2, 2,4$  Hz), 7,75-7,81 (1H, m), 8,05 (1H, dd,  $J = 12,6, 0,9$  Hz), 8,40 (1H, dd,  $J = 12,6, 3,3$  Hz), 8,62 (1H, dd,  $J = 4,2, 1,2$  Hz), 9,03 (1H, dd,  $J = 3,3, 0,9$  Hz).

Ejemplo de Referencia 55

5

*6-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)nicotinato de metilo*

10



15

20

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 54 y usando 2-metilimidazol, se sintetizó el compuesto del título.

25

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,67 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,05 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 7,35-7,43 (2H, m), 8,40-8,47 (1H, m), 9,14-9,17 (1H, m).

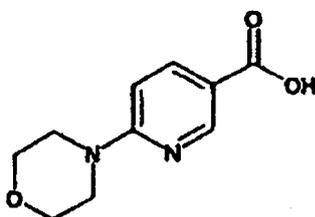
Los siguientes compuestos del Ejemplo de Referencia 56 - Ejemplo de Referencia 58 se hidrolizaron a temperatura ambiente de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 35.

30

Ejemplo de Referencia 56

*Ácido 6-morfolin-4-ilnicotínico*

35



40

45

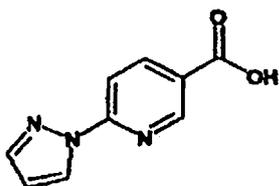
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3,56-3,62 (4H, m), 3,65-3,71 (4H, m), 6,86 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,95 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,4$  Hz), 8,64 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz).

50

Ejemplo de Referencia 57

*Ácido 6-(1H-pirazol-1-il)nicotínico*

55



60

65

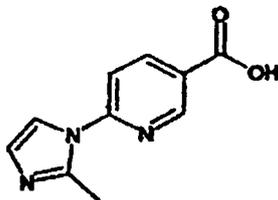
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 6,65 (1H, dd,  $J = 2,7, 1,5$  Hz), 7,92 (1H, dd,  $J = 1,5, 0,6$  Hz), 8,04 (1H, dd,  $J = 8,7, 0,9$  Hz), 8,44 (1H, dd,  $J = 8,7, 2,1$  Hz), 8,70 (1H, dd,  $J = 2,7, 0,6$  Hz), 8,96 (1H, dd,  $J = 2,1, 0,9$  Hz).

Ejemplo de Referencia 58

*Ácido 6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)nicotínico*

5

10



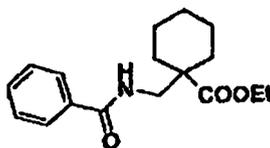
15

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2,05 (3H, s), 6,52 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 7,89 (1H, dd,  $J = 9,6, 3,3$  Hz), 8,48 (1H, dd,  $J = 3,3, 1,2$  Hz).

20 Ejemplo de Referencia 59

*1-[(Benzoilamino)metil]ciclohexanocarboxilato de etilo*

25



30

Una solución de 1-cianociclohexanocarboxilato de etilo (10,0 g, 55,1 mmol) en etanol (200 ml) se agitó a 40°C durante 12 h, en presencia de níquel Raney (10 g) en una atmósfera de hidrógeno (4 atm). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo (300 ml) y una solución acuosa al 10% de carbonato sódico (150 ml), se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (6,34 ml, 55,1 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (3:1-1:1, v/v) para dar el compuesto del título (10,2 g, 63%) en forma de un aceite incoloro.

35

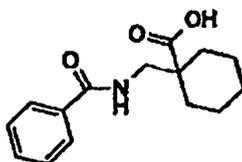
40

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz), 1,40-1,70 (8H, m), 2,04 (2H, t,  $J = 8,0$  Hz), 3,61 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz), 4,21 (2H, c,  $J = 7,4$  Hz), 6,60 (1H, s a), 7,26-7,53 (3H, m), 7,73-7,78 (2H, m).

45 Ejemplo de Referencia 60

*Ácido 1-[(benzoilamino)metil]ciclohexanocarboxílico*

50



55

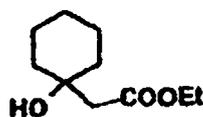
A una solución de 1-[(benzoilamino)metil]ciclohexanocarboxilato de etilo (10,2 g, 35,1 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió una solución acuosa al 50% de hidróxido potásico (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Se añadió agua (400 ml) y la mezcla de reacción se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó (pH 2) con ácido clorhídrico 5 N y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a 50°C a presión reducida. La recristalización en etanol-tolueno dio el compuesto del título (6,83 g, 74%) en forma de cristales incoloros.

60

65

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,05-1,63 (8H, m), 1,85-2,03 (2H, a), 3,38 (2H, d,  $J = 6,2$  Hz), 7,39-7,58 (3H, m), 7,75-7,88 (2H, m), 8,30 (1H, s a), 12,21 (1H, s).

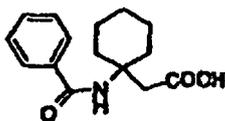
## Ejemplos de Referencia 61

*(1-Hidroxiciclohexil)acetato de etilo*

A una solución de ciclohexanona (9,52 g, 97,0 mmol), polvo de cinc (7,6 g, 116,4 mmol) y una pequeña cantidad de yodo en THF (100 ml) se le añadió gota a gota bromoacetato de etilo (11,8 ml, 106,7 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico al 10% (100 ml) con refrigeración con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (17,2 g, 94%) en forma de un aceite incoloro.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,35-1,71 (10H, m), 2,46 (2H, s), 3,43 (1H, s), 4,17 (2H, c, J = 7,4 Hz).

## Ejemplo de Referencia 62

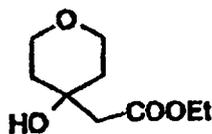
*Ácido [1-(benzoilamino)ciclohexil]acético*

A una mezcla de (1-hidroxiciclohexil)acetato de etilo (17,1 g, 92,1 mmol) y benzonitrilo (9,5 ml, 92,1 mol) se le añadió ácido sulfúrico conc. (50 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y después con salmuera saturada y se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro. Después de la concentración a presión reducida, al residuo se le añadieron etanol (50 ml) y una solución acuosa al 50% de hidróxido potásico (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (400 ml) y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó (pH 2) con ácido clorhídrico 5 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en etanol:tolueno para dar el compuesto del título (18,1 g, 75%) en forma de cristales incoloros.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,14-1,62 (8H, m), 2,25-2,43 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,32 (1H, s), 7,36-7,57 (3H, m), 7,73-7,80 (2H, m), 11,93 (1H, s).

LC/MS (ESI) m/z: 262 ( $MH^+$ ).

## Ejemplo de Referencia 63

*(4-Hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)acetato de etilo*

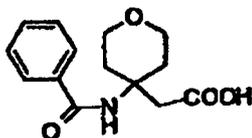
A una solución de tetrahydro-4H-piran-4-ona (5,5 g, 51,6 mmol), polvo de cinc (4,05 g, 61,9 mmol) y una pequeña cantidad de yodo en tetrahydrofurano (60 ml) se le añadió gota a gota bromoacetato de etilo (6,28 ml, 56,7 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después del calentamiento a reflujo durante 6 h, se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico al 10% (50 ml) con refrigeración con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6,73 g, 69%) en forma de un aceite incoloro.

## ES 2 318 483 T3

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,62-1,68 (4H, m), 2,48 (2H, s), 3,67-4,00 (5H, m), 4,19 (2H, c, J = 6,8 Hz).

Ejemplo de Referencia 64

Ácido [4-(benzoilamino)tetrahydro-2H-piran-4-il]acético



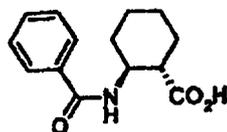
A una mezcla de (4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)acetato de etilo (6,73 g, 35,8 mmol) y benzonitrilo (4,05 ml, 39,3 mmol) se le añadió ácido sulfúrico conc. (25 ml) con refrigeración con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se añadió a agua (100 ml) con refrigeración con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y después con salmuera saturada y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de la concentración a presión reducida, al residuo obtenido se le añadieron etanol (50 ml) y una solución acuosa al 50% de hidróxido potásico (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (200 ml) y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó (pH 2) con ácido clorhídrico 5 N y se extrajo con acetato de etilo-tetrahydrofurano (2:1, v/v). El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (1,64 g, 17%) en forma de cristales incoloros.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,59-1,75 (2H, m), 2,23-2,42 (2H, m), 2,80 (2H, s), 3,50-3,67 (4H, m), 7,38-7,54 (3H, m), 7,76-7,87 (3H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 264 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo de Referencia 65

Ácido (1S,2S)-2-(benzoilamino)ciclohexanocarboxílico



Una mezcla de ácido (1R,2S)-2-(benzoilamino)ciclohexanocarboxílico (2,47 g, 10 mmol), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (2,30 g, 12 mmol), acetonitrilo (25 ml) y tetrahydrofurano (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió metanol (25 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico dil. y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y después con salmuera saturada y se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro). El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadieron una solución al 28% de metóxido sódico en metanol (1,93 g, 10 mmol) y metanol (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (11 ml) con refrigeración con hielo y el metanol se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se recogió por filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar (1S,2S)-2-(benzoilamino)ciclohexanocarboxilato de metilo (1,33 g, 51%) en forma de un polvo incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15-1,85 (6H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 2,15-2,27 (1H, m), 2,42 (1H, dt, J = 3,4,11,3 Hz), 3,65 (3H, s), 4,10-4,24 (1H, m), 6,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,38-7,52 (3H, m), 7,69-7,75 (2H, m).

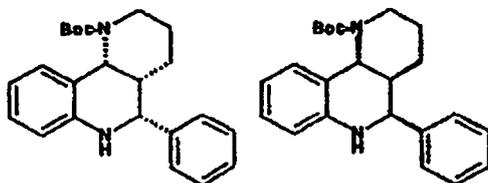
A la solución del compuesto obtenido anteriormente (1,23 g, 4,69 mmol) se le añadieron metanol (30 ml) y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (10 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1 N (11 ml) con refrigeración con hielo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,14 g, 98%) en forma de un polvo incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,16-1,90 (6H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 2,13-2,24 (1H, m), 2,38 (1H, dt, J = 11,3, 3,5 Hz), 4,18 (1H, dt, J = 11,0, 4,1 Hz), 7,38-7,52 (3H, m), 7,71-7,77 (2H, m).

## Ejemplo de Referencia 66

(4aR\*,5R\*,10bR\*)-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidrobenczo[h]-1,6-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

5

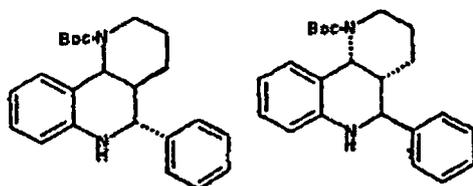


10

15 y

(4aS\*,5R\*,10bS\*)-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidrobenczo[h]-1,6-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

20



25

Se disolvió benzaldehído (531 mg, 5 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se añadió anilina (466 mg, 5 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadieron 3,4-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (917 mg, 5 mmol) y Dy(OTf)<sub>3</sub> (153 mg, 0,25 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa al 6% de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada y se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (100 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (19:1-6:1, v/v). El compuesto del título (4aR\*,5R\*,10bR\*) (109 mg, 6%) se obtuvo en una forma amorfa incolora a partir de la primera fracción eluida.

35

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20-1,70 (13H, m), 1,98-2,12 (1H, m), 2,45-2,60 (1H, m), 3,80-4,12 (2H, m), 4,80 (1H, s a), 5,63-5,85 (1H, m), 6,57-6,63 (1H, m), 6,73 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,93-7,18 (2H, m), 7,27-7,48 (5H, m).

40

LC/MS (ESI) m/z: 365 (MH<sup>+</sup>).

El compuesto del título (4aS\*,5R\*,10bS\*) (1,26 g, 69%) se obtuvo en una forma amorfa incolora a partir de la segunda fracción eluida.

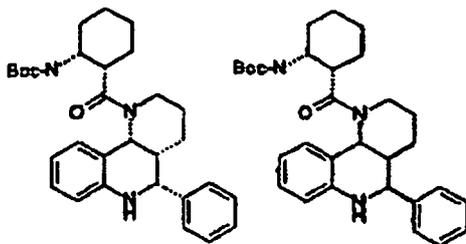
45

LC/MS (ESI) m/z: 365 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo de Referencia 67

((1R,2S)-2-[(4aR\*,5R\*,10bR\*)-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidrobenczo[h]-1,6-naftiridin-1(2H)-il]carbonil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

50



55

60

Se añadió TFA (1 ml) a (4aR\*,5R\*,10bR\*)-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidrobenczo[h]-1,6-naftiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (195 mg, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfriada con hielo, se basificó con una solución acuosa 8 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), se añadieron áci-

65

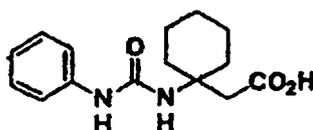
## ES 2 318 483 T3

do (1S,2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (131 mg, 0,54 mmol) y trietilamina (109 mg, 1,1 mmol), se añadió DEPC (88 mg, 0,54 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa al 6% de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:1-4:1, v/v) para dar el compuesto del título (69 mg, 26%) como una forma amorfa incolora.

LC/MS (ESI) m/z: 490 (MH<sup>+</sup>).

10 Ejemplo de Referencia 68

*Ácido {1-[(anilino)carbonil]amino}ciclohexil}acético*

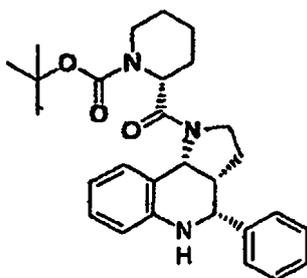


A una solución de ácido (1-aminociclohexil)acético (0,232 mg, 1,48 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa al 30% de hidróxido sódico a pH 9. Se añadió gota a gota isocianato de fenilo (0,24 ml, 2,22 mmol) a 35°C y se añadió una solución acuosa al 30% de hidróxido sódico para ajustar la solución a pH 9. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 5 N para acidificar la solución (pH 3) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro). Después de la concentración a presión reducida, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (0,228 g) en forma de un polvo incoloro con contaminación.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,12-1,30 (2H, m), 1,35-1,60 (6H, m), 2,04-2,17 (2H, m), 3,32 (2H, s), 6,80-6,90 (1H, m), 7,16-7,24 (2H, m), 7,29-7,40 (2H, m).

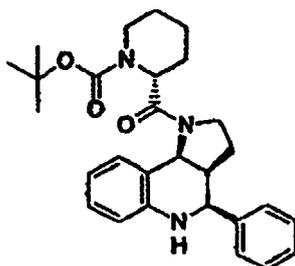
Ejemplo de Referencia 69

(2R)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Baja polaridad)



y

(2R)-2-[[[(3aS,4S,9bS)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (alta polaridad).



## ES 2 318 483 T3

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 19 y usando N-Boc-D-homoprolina en lugar de ácido (1S,2R)-2-[[terc-butoxicarbonil]amino]ciclohexanocarboxílico, se sintetizó el compuesto del título.

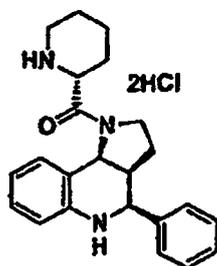
5 Forma (3aR,4R,9bR):  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44 (9H, s), 1,54-1,89 (7H, m), 2,25-2,64 (2H, m), 3,44-3,78 (3H, m), 3,84-4,02 (2H, m), 4,66-4,82 (2H, m), 5,76-5,87 (1H, m), 6,58 (1H, d,  $J = 88,1, 1,2$  Hz), 6,69-6,77 (1H, m), 7,02-7,10 (1H, m), 7,27-7,53 (6H, m).

10 Forma (3aS,4S,9bS):  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,26-1,51 (9H, m), 1,54-2,10 (7H, m), 2,18-2,38 (1H, m), 2,42-2,56 (1H, m), 3,20-3,46 (2H, m), 3,49-3,60 (1H, m), 3,77-3,99 (2H, m), 4,60-4,94 (2H, m), 5,74-5,85 (1H, m), 6,57 (1H, dd,  $J = 8,1, 1,2$  Hz), 6,67-6,76 (1H, m), 7,00-7,09 (1H, m), 7,28-7,60 (6H, m).

### Ejemplo de Referencia 70

15 *Dihidrocloruro de (3aS,4S,9bS)-4-fenil-1-[(2R)-piperidin-2-ilcarbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina*

20



25

30

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 23 y usando (2R)-2-[[[(3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (alta polaridad), se sintetizó el compuesto del título.

35

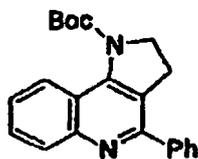
$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 160-2,00 (9H, m), 2,18-2,35 (2H, m), 2,67-2,79 (1H, m), 3,02-3,14 (1H, m), 3,34-3,44 (1H, m), 3,47-3,73 (2H, m), 4,03-4,12 (1H, m), 5,69 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz), 6,82-6,90 (2H, m), 7,10-7,18 (1H, m), 7,31-7,46 (3H, m), 7,50-7,57 (2H, m), 7,60-7,67 (1H, m).

40

### Ejemplo de Referencia 71

*4-Fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de terc-butilo*

45



50

55 Una mezcla de (3aR\*,4S\*,9bR\*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de terc-butilo (20,5 g, 58,6 mmol), dióxido de manganeso (50,9 g, 586 mmol) y tolueno (400 ml) se agitó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los materiales insolubles se retiraron por filtración a través de celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice básico eluyendo con hexano-acetato de etilo (10:1-8:1, v/v). La fracción objeto concentrada se recristalizó en hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (11,7 g, 58%) en forma de cristales de aguja incoloros.

60

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,57 (9H, s), 3,31 (2H, t,  $J = 8,1$  Hz), 4,28 (2H, t,  $J = 8,1$  Hz), 7,40-7,54 (4H, m), 7,61-7,68 (1H, m), 7,78-7,84 (2H, m), 8,10-8,17 (2H, m).

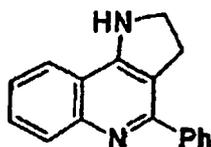
65

## Ejemplo de Referencia 72

*4-Fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolina*

5

10



15 A una solución del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 71 (11,7 g, 33,8 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió gota a gota cloruro de hidrógeno 4 N en una solución de acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el polvo obtenido se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma del hidrocloreto (9,14 g, 96%). Al hidrocloreto mencionado anteriormente (0,206 mg, 0,728 mmol) se le añadió agua (2 ml) y después la mezcla se basificó (pH = 11) mediante la adición gota a gota de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con diclorometano y el extracto combinado se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,185 g, aprox. 100%) en forma de cristales incoloros.

20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,39 (2H, t, J = 9,0 Hz), 3,84 (2H, t, J = 9,0 Hz), 4,80 (1H, s a), 7,32-7,54 (4H, m), 7,56-7,65 (2H, m), 7,80-7,89 (2H, m), 8,01-8,10 (1H, m).

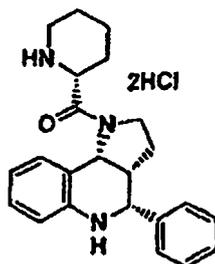
## 25 Ejemplo de Referencia 73

*Dihidrocloreto de (3aR,4R,9bR)-4-fenil-1-[(2R)-piperidin-2-ilcarbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolina*

30

35

40



45 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 23 y usando (2R)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (baja polaridad), se sintetizó el compuesto del título.

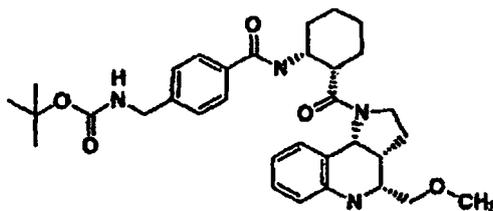
<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,61-2,00 (8H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,20-2,37 (1H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 3,02-3,13 (1H, m), 3,21-3,68 (4H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 5,79 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,71-6,82 (2H, m), 7,05-7,16 (1H, m), 7,30-7,45 (4H, m), 7,49-7,56 (2H, m).

## 50 Ejemplo de Referencia 74

*(4-[[[(1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]amino]carbonil]bencil]carbamato de terc-butilo*

55

60



65 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 19 y usando ácido 4-[[[(terc-butoxicarbonil)amino]metil]benzoico y dihidrocloreto de (1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexanoamina, se sintetizó el compuesto del título.

## ES 2 318 483 T3

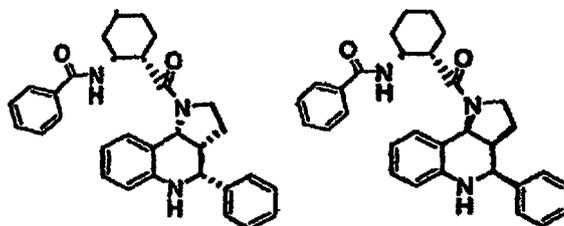
LC/MS (ESI) m/z: 577 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 1

5 *N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-4-*Fenil*-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]*carbonil*]*ciclohexil*)*benzamida*

10

15



20

25

A una mezcla de (*3aR*\*,*4S*\*,*9bS*\*)-4'-*fenil*-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (620 mg, 2,47 mmol), ácido (1*S*,2*R*)-2-(benzoilamino)ciclohexanocarboxílico (671 mg, 2,7 mmol), trietilamina (0,72 ml, 5,2 mmol), acetonitrilo (17 ml) y tetrahidrofurano (17 ml) se le añadió gota a gota DEPC (440 mg, 2,7 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 10 min. Se dejó que la mezcla volviera a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:1-7: 3, v/v) para dar el compuesto del título (735 mg, 62%) en una forma amorfa.

LC/MS (ESI) m/z: 4 80 (MH<sup>+</sup>).

30

Los siguientes compuestos del Ejemplo 2 - Ejemplo 49 se sintetizaron usando los compuestos del Ejemplo de Referencia 7 - Ejemplo de Referencia 9 y la Tabla 2 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

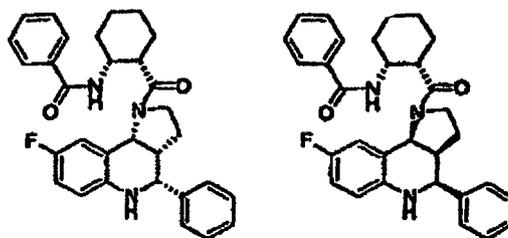
### Ejemplo 2

35

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-8-*Fluoro*-4-*fenil*-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]*carbonil*]*ciclohexil*)*benzamida*

40

45



50

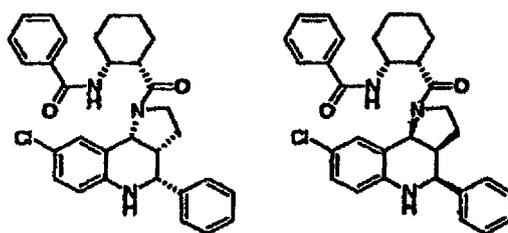
### Ejemplo 3

55

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-8-*Cloro*-4-*fenil*-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]*carbonil*]*ciclohexil*)*benzamida*

60

65



LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

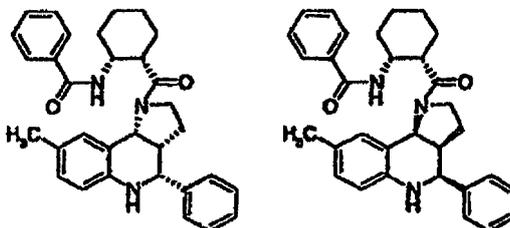
Ejemplo 4

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-8-Metil-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

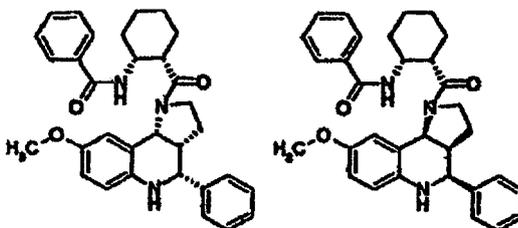
Ejemplo 5

20

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-8-Metoxi-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida

25

30



35

LC/MS (ESI) m/z: 510 (MH<sup>+</sup>).

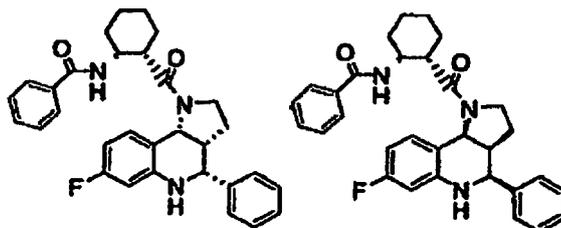
Ejemplo 6

40

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-7-Fluoro-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida

45

50



LC/MS (ESI) m/z: 498 (MH<sup>+</sup>).

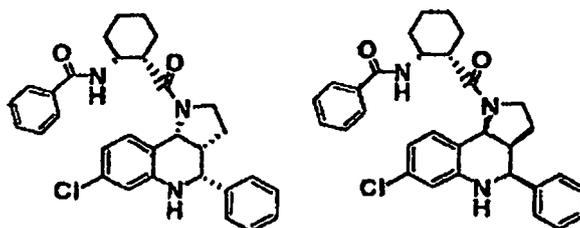
Ejemplo 7

55

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-7-Cloro-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida

60

65



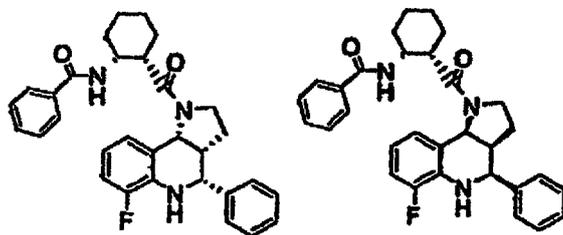
LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 8

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-6-Fluoro-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

5



10

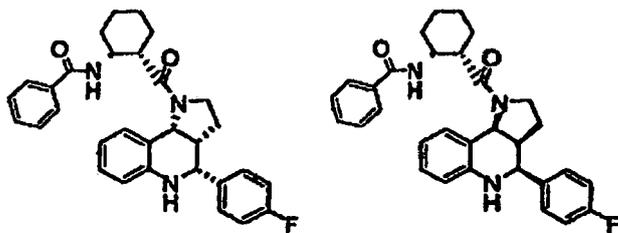
15

LC/MS (ESI) *m/z*: 498 (MH<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 9

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-4-(4-Fluorofenil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

25



30

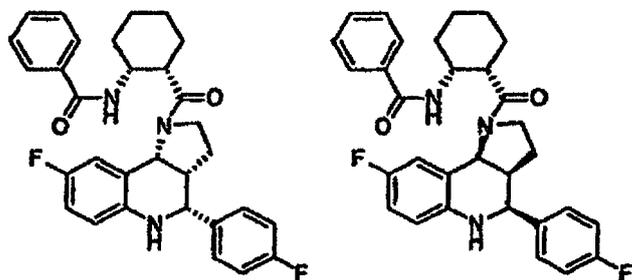
35

LC/MS (ESI) *m/z*: 498 (MH<sup>+</sup>).

40 Ejemplo 10

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-8-Fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

45



50

55

60 LC/MS (ESI) *m/z*: 516 (MH<sup>+</sup>).

65

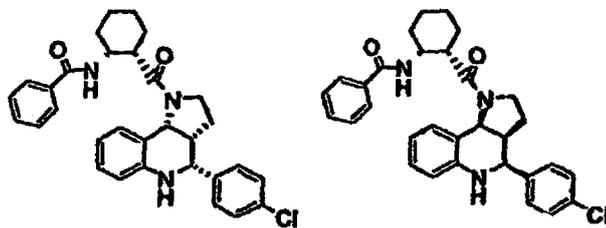
ES 2 318 483 T3

Ejemplo 11

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-4-(2-Clorofenil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida

5

10



15

LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH<sup>+</sup>).

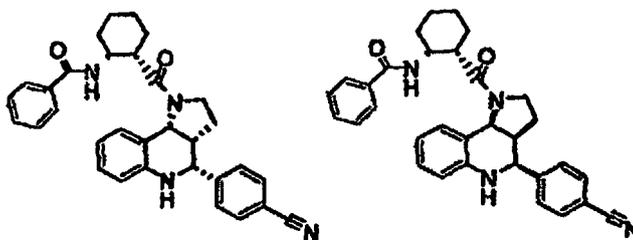
Ejemplo 12

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-4-(4-Cianofenil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida

20

25

30



35

LC/MS (ESI) m/z: 505 (MH<sup>+</sup>).

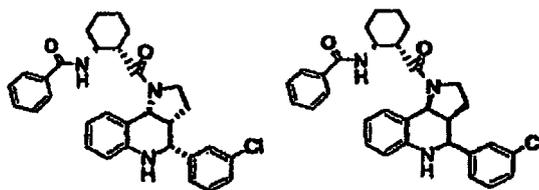
Ejemplo 13

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-4-(3-Clorofenil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida

40

45

50



LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH<sup>+</sup>).

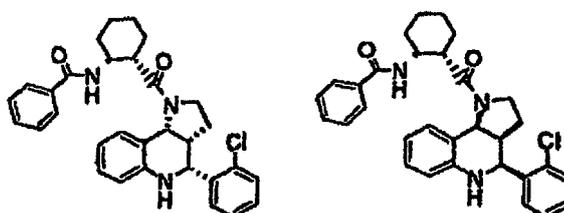
Ejemplo 14

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-4-(2-Clorofenil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida

55

60

65



ES 2 318 483 T3

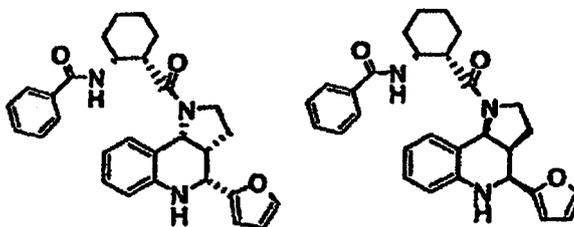
LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 15

5 *N*-((1*R*,2*S*)-2-(((3*aR*\*,4*R*\*,9*bR*\*)-4-(2-Furil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonyl)ciclohexil)benzamida

10

15



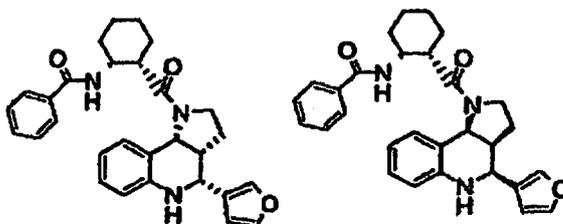
LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 16

25 *N*-((1*R*,2*S*)-2-(((3*aR*\*,4*R*\*,9*bR*\*)-4-(3-Furil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonyl)ciclohexil)benzamida

25

30



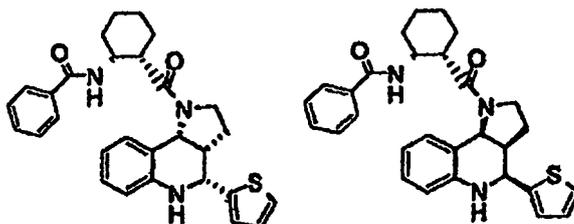
35 LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplos 17

40 *N*-((1*R*,2*S*)-2-(((3*aR*\*,4*R*\*,9*bR*\*)-4-(2-Tienil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonyl)ciclohexil)benzamida

45

50



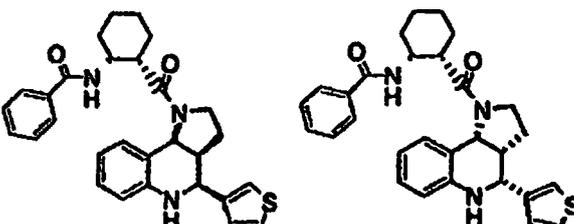
LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 18

55 *N*-((1*R*,2*S*)-2-(((3*aS*\*,4*S*\*,9*bS*\*)-4-(3-Tienil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonyl)ciclohexil)benzamida

60

65



LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

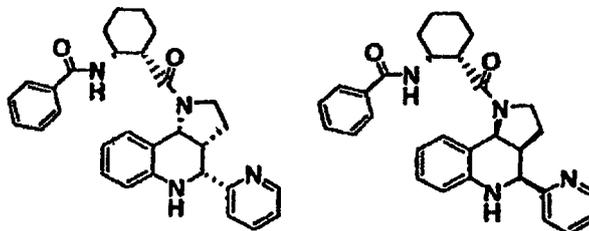
Ejemplo 19

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-Piridin-2-il-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida*

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 481 (MH<sup>+</sup>).

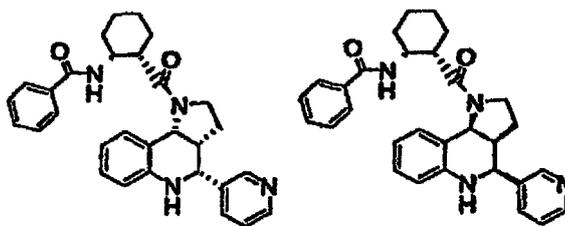
20 Ejemplo 20

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-Piridin-3-il-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida*

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 481 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 21

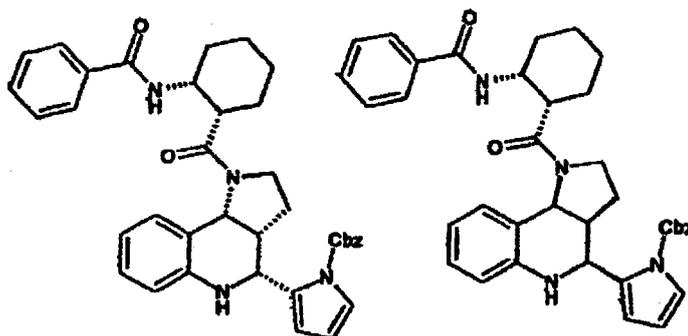
40

*2-((3aR\*,4R\*,9bR\*)-1-[[[(1S,2R)-2-(benzoylamino)ciclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-pirrolo-1-carboxilato de bencilo*

45

50

55



LC/MS (ESI) m/z: 603 (MH<sup>+</sup>).

60

65

## Ejemplo 22

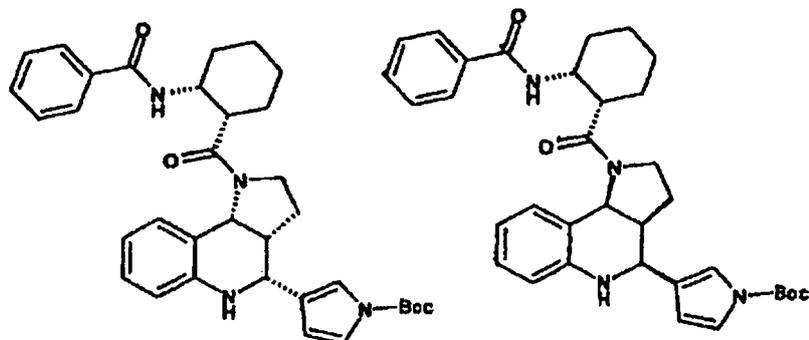
3-((3aR\*,4R\*,9bR\*)-1-[[[(1S,2R)-2-(Benzoilamino)ciclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

5

10

15

20



LC/MS (ESI) m/z: 569 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 23

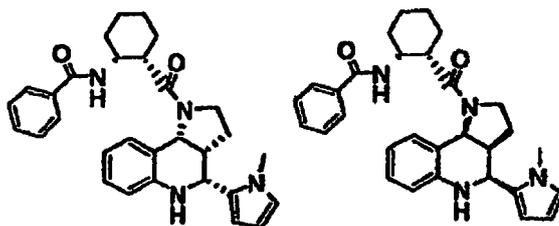
25

N-((1R,2S)-2-[[[(3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-(1-Metil-1H-pirrol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

30

35

40



LC/MS (ESI) m/z: 483 (MH<sup>+</sup>).

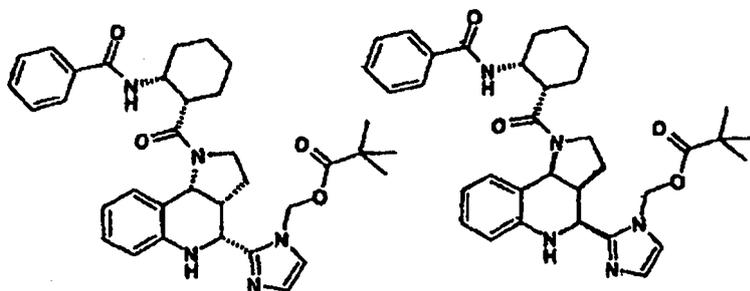
## Ejemplo 24

45

Pivalato de [2-((3aR\*,4R\*,9bR\*)-1-[[[(1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-imidazol-1-il]metilo

50

55



60

LC/MS (ESI) m/z: 584 (MH<sup>+</sup>).

65

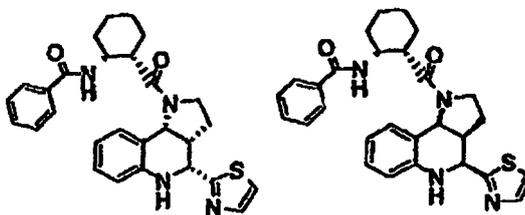
## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo 25

*N-((1R,2S)-2-[(3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-(1,3-Tiazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol-3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida*

5

10



15 LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH<sup>+</sup>).

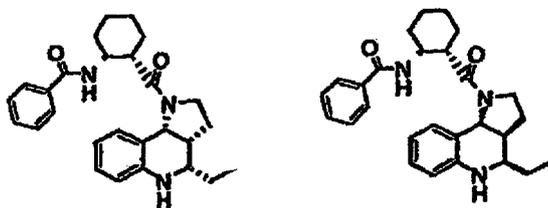
### Ejemplo 26

*N-((1R,2S)-2-[(3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-Etil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol-3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida*

20

25

30



LC/MS (ESI) m/z: 432 (MH<sup>+</sup>).

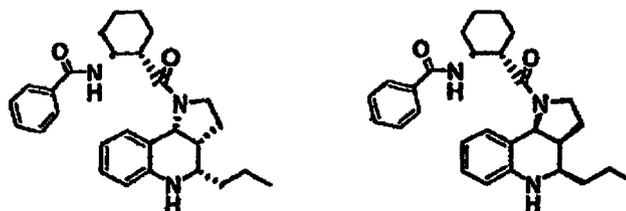
### Ejemplo 27

*N-((1R,2S)-2-[(3aR\*,4S\*,9bR\*)-4-Propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol-3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida*

35

40

45



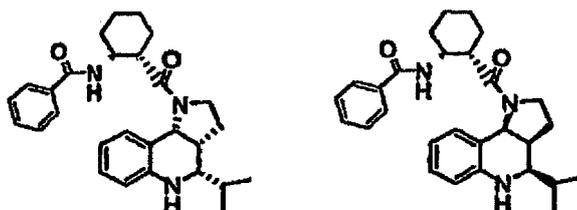
LC/MS (ESI) m/z: 446 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 28

*N-((1R,2S)-2-[(3aR\*,4S\*,9bR\*)-4-Isopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol-3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida*

55

60



LC/MS (ESI) m/z: 446 (MH<sup>+</sup>).

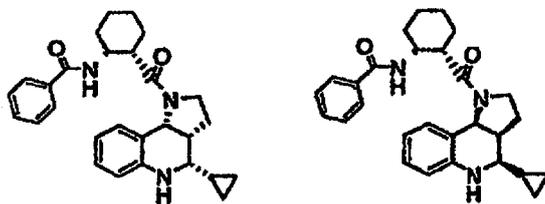
65

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 29

*N-((1R,2S)-2-[(3aR\*,4S\*,9bR\*)-4-Ciclopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida*

5



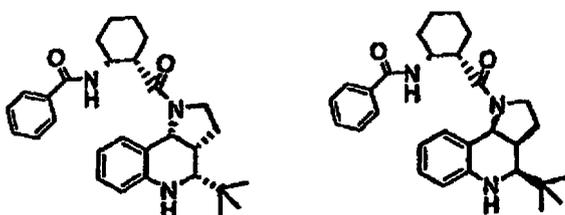
10

15 LC/MS (ESI) m/z: 444 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 30

*N-((1R,2S)-2-[(3aR\*,4S\*,9bR\*)-4-terc-Butil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida*

20



25

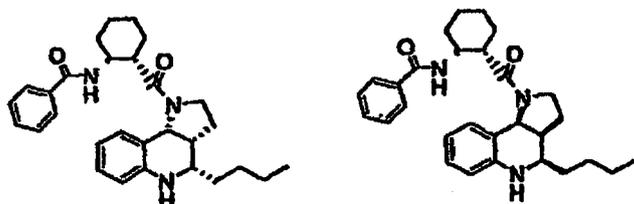
30

LC/MS (ESI) m/z: 460 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 31

*N-((1R,2S)-2-[(3aR\*,4S\*,9bR\*)-4-Butil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida*

35



40

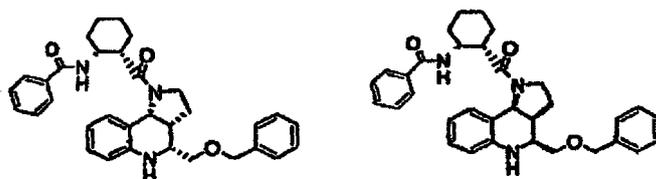
45

LC/MS (ESI) m/z: 460 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 32

*N-[(1R,2S)-2-[(3aR\*,4S\*,9bR\*)-4-[(Benciloxi) metil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil]benzamida*

50



55

60

LC/MS (ESI) m/z: 524 (MH<sup>+</sup>).

65

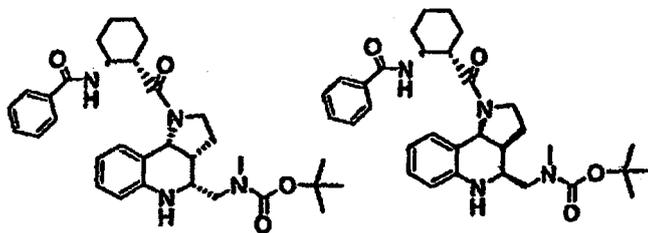
## Ejemplo 33

*[[((3aR\*,4R\*,9bR\*)-1-[[[(1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo*

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 547 (MH<sup>+</sup>).

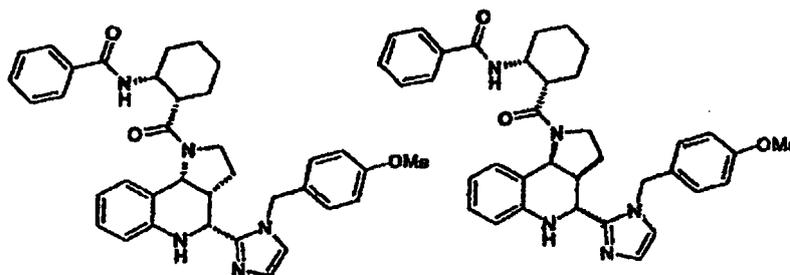
## 20 Ejemplo 34

*N-[(1R,2S)-2-((3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-[1-(4-Metoxibencil)-1H-imidazol-2-il]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil]ciclohexil]benzamida*

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 560 (MH<sup>+</sup>).

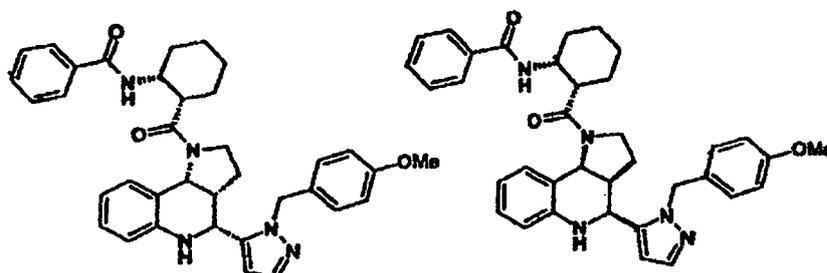
## 40 Ejemplo 35

*N-[(1R,2S)-2-((3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-[1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-5-il]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil]ciclohexil]benzamida*

45

50

55



60

LC/MS (ESI) m/z: 590 (MH<sup>+</sup>).

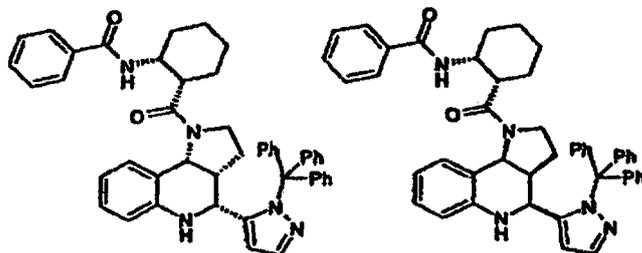
65

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 36

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-4-(1-Tritil-1*H*-pirazol-5-il)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

5



10

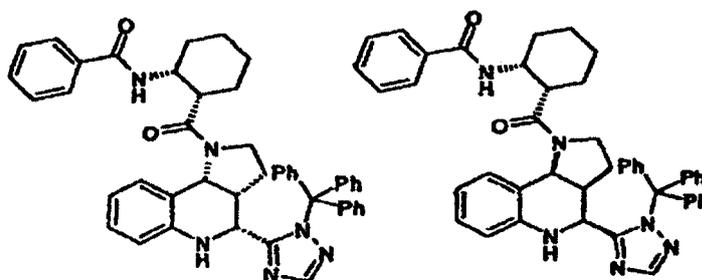
15

LC/MS (ESI) m/z: 712 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 37

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-4-(1-tritil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

20



25

30

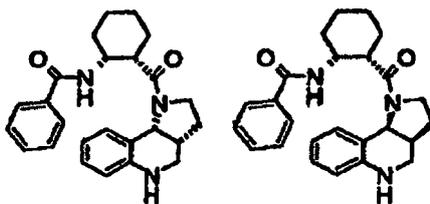
35

LC/MS (ESI) m/z: 713 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 38

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*9bR*\*)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-Hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

40



45

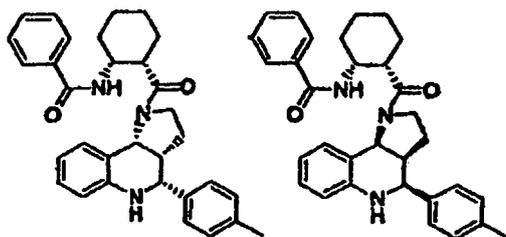
50

LC/MS (ESI) m/z: 404 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 39

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-4-(4-Metilfenil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

55



60

65

LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

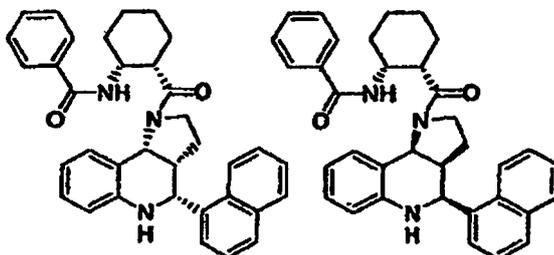
Ejemplo 40

*N-((1R,2S)-2-(((3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-(1-Naftil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)benzamida*

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 530 (MH<sup>+</sup>).

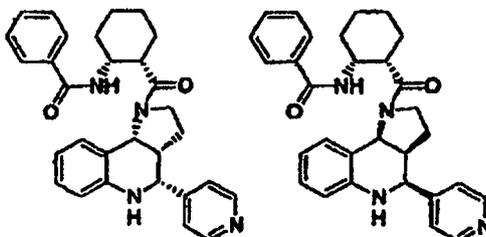
Ejemplo 41

20

*N-((1R,2S)-2-(((3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-Piridin-4-il-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)benzamida*

25

30



35

LC/MS (ESI) m/z: 481 (MH<sup>+</sup>).

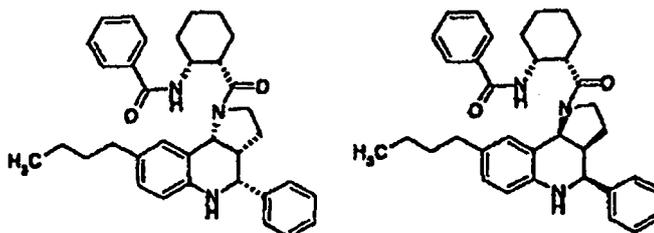
Ejemplo 42

40

*N-((1R,2S)-2-(((3aR\*,4R\*,9bR\*)-8-Butil-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)benzamida*

45

50



LC/MS (ESI) m/z: 536 (MH<sup>+</sup>).

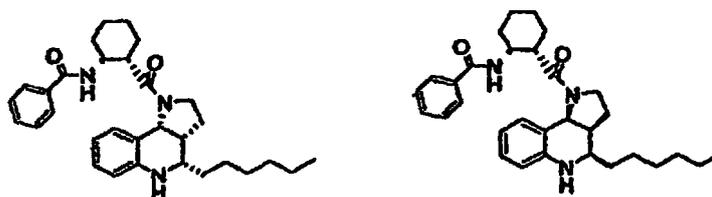
Ejemplo 43

55

*N-((1R,2S)-2-(((3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-Hexil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)benzamida*

60

65



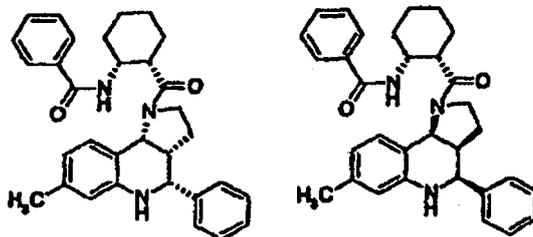
LC/MS (ESI) m/z: 488 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 44

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-7-Metil-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida

5



10

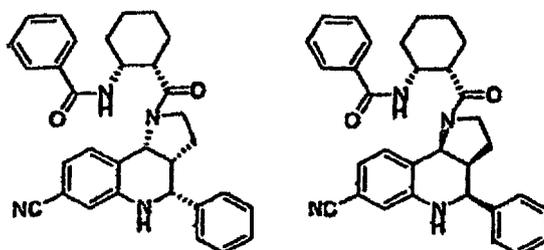
15

LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 45

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-7-Ciano-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida

20



25

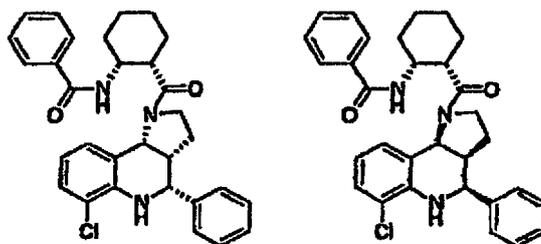
30

LC/MS (ESI) m/z: 505 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 46

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-6-Cloro-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida

40



45

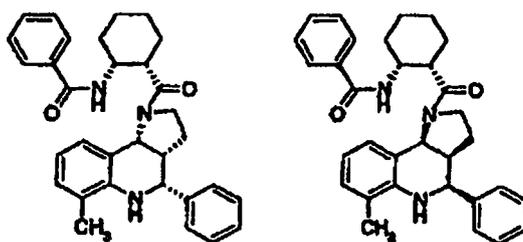
50

LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 47

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-6-Metil-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida

55



60

65

LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

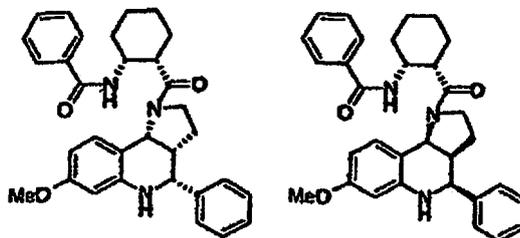
Ejemplo 48

*N-((1R,2S)-2-[[3aR\*,4R\*,9bR\*]-7-Metoxi-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida*

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 510 (MH<sup>+</sup>).

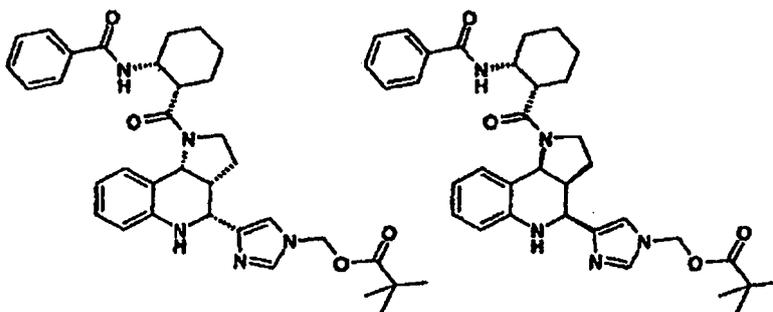
20 Ejemplo 49

*Pivalato de [4-((3aR',4R\*,9bR\*)-1-[[1S,2R]-2-(benzoylamino)ciclohexil]carbonyl)]'2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-imidazol-1-ilo]*

25

30

35



40

LC/MS (ESI) m/z: 584 (MH<sup>+</sup>).

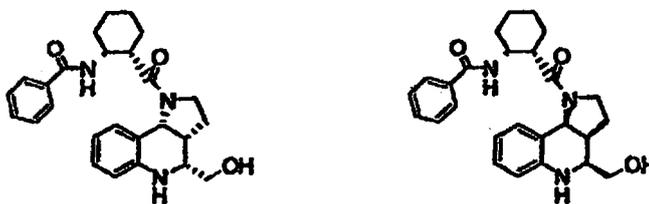
Ejemplo 50

*N-((1R,2S)-2-[[3aR\*,4R\*,9bR\*]-4-(Hidroximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida*

45

50

55



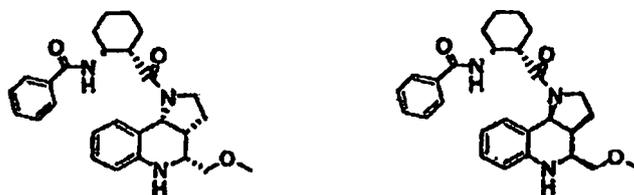
El compuesto (850 mg, 1,62 mmol) sintetizado en el Ejemplo 32 se disolvió en etanol (25 ml) y se realizó una reacción de hidrogenación en presencia de paladio al 10% sobre carbono (solución acuosa al 50%, 500 mg) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (10 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1-1:1, v/v) para dar el compuesto del título (130 mg, 19%) en una forma amorfa.

65

LC/MS (ESI) m/z: 434 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 51

*N*-((1*R*,2*S*)-2-((3*aR*\*,4*R*\*,9*bR*\*)-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)benzamida

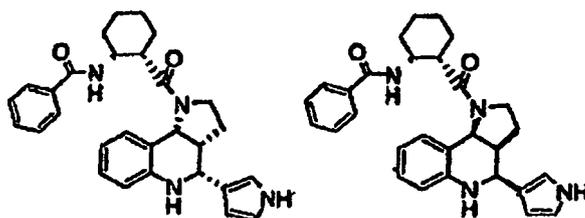


Se suspendió hidruro sódico (al 60% en aceite, 14 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), se añadió el compuesto (35 mg, 0,08 mmol) sintetizado en el Ejemplo 50 con refrigeración con hielo y la suspensión se agitó durante 1 h. Se añadió yoduro de metilo (14 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó con refrigeración con hielo durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (10 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1, v/v) para dar el compuesto del título (30 mg, 84%) en una forma amorfa.

LC/MS (ESI) m/z: 448 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 52

*N*-((1*R*,2*S*)-2-((3*aR*\*,4*R*\*,9*bR*\*)-4-(1*H*-Pirrol-3-il)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)benzamida

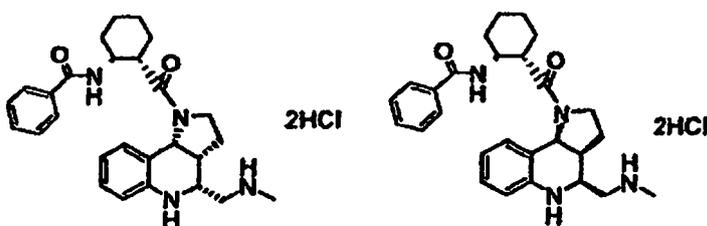


El compuesto (537 mg, 0,94 mmol) sintetizado en el Ejemplo 22 se disolvió en diclorometano (3 ml), se añadió TFA (1 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfriada con hielo, se basificó con una solución acuosa 8 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1-1:1, v/v) para dar el compuesto del título (71 mg, 16%) como una forma amorfa incolora.

LC/MS (ESI) m/z: 469 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 53

Dihidrocloruro de *N*-[(1*R*,2*S*)-2-((3*aR*\*,4*R*\*,9*bR*\*)-4-[(metilamino)metil]-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil]benzamida



El compuesto (130 mg, 0,238 mmol) sintetizado en el Ejemplo 33 se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (110 mg, 89%).

LC/MS (ESI) m/z: 447 (MH<sup>+</sup>).

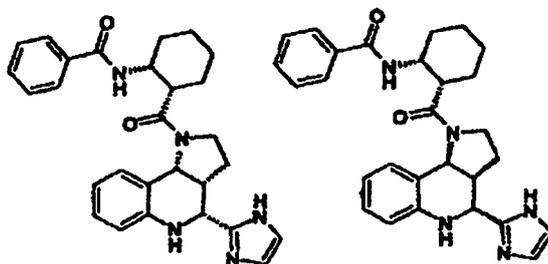
## Ejemplo 54

*N-((1R,2S)-2-[[3aR\*,4R\*,9bR\*]-4'-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida*

5

10

15



20

El compuesto (200 mg, 0,34 mmol) sintetizado en el Ejemplo 24 se disolvió en metanol (4 ml) y se añadió una solución acuosa al 28% de amoníaco (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con etanol. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice básico (30 g) eluyendo con acetato de etilo-metanol (1:0-11:1, v/v) para dar el compuesto del título (152 mg, 95%) en forma de un polvo incoloro.

LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH<sup>+</sup>).

25

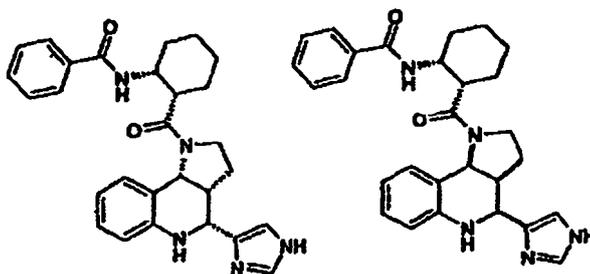
## Ejemplo 55

*N-((1R,2S)-2-[[3aR\*,4R\*,9bR\*]-4-(1H-imidazol-4-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida*

30

35

40



De la misma manera que en el Ejemplo 54 y usando el compuesto sintetizado en el Ejemplo 49, se sintetizó el compuesto del título.

45

LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH<sup>+</sup>).

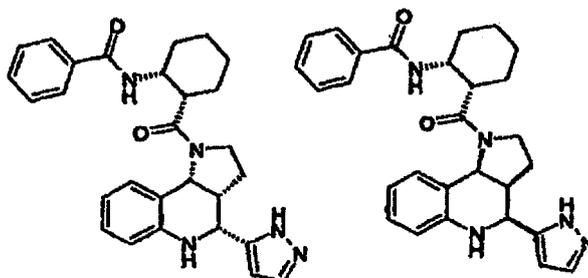
## Ejemplo 56

*N-((1R,2S)-2-[[3aR\*,4R\*,9bR\*]-4-(1H-pirazol-5-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida*

50

55

60



65

El compuesto (126 mg, 0,18 mmol) sintetizado en el Ejemplo 36 se disolvió en diclorometano (3 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (37 mg, 0,23 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa al 6% de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice básico

## ES 2 318 483 T3

(30 g) eluyendo con acetato de etilo-metanol (1:0-19:1, v/v) para dar el compuesto del título (65 mg, 79%) en forma de un polvo incoloro.

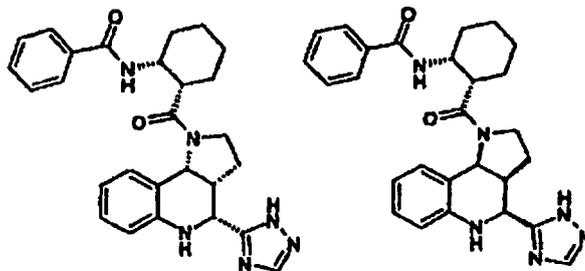
LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH<sup>+</sup>).

5

### Ejemplo 57

*N-((1R,2S)-2-(3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-(1H-1,2,4-Triazol-5-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il) carbonil)ciclohexil)benzamida*

10



15

20

De la misma manera que en el Ejemplo 56 y usando el compuesto del Ejemplo 37, se sintetizó el compuesto del título.

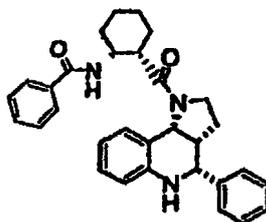
25

LC/MS (ESI) m/z: 471 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 58

*N-((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il) carbonil)ciclohexil)benzamida*

30



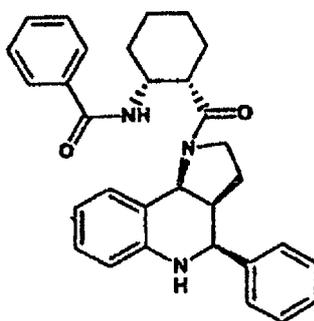
35

40

y

*N-((1R,2S)-2-(((3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il) carbonil)ciclohexil)benzamida*

45



50

55

El compuesto (1,38 g, 2,88 mmol) sintetizado en el Ejemplo 1 se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (3:1, v/v) para dar el compuesto del título (3aR,4R,9bR) (486 mg, 35%) en una forma amorfa a partir de la primera fracción eluida.

60

LC/MS (ESI) m/z: 480 (MH<sup>+</sup>).

65

El compuesto del título (3aS,4S,9bS) (678 mg, 49%) se obtuvo en una forma amorfa a partir de la segunda fracción eluida.

# ES 2 318 483 T3

LC/MS (ESI) m/z: 480 (MH<sup>+</sup>).

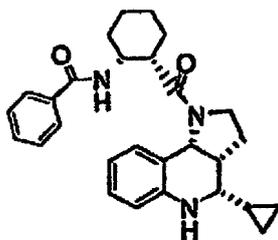
Los siguientes compuestos del Ejemplo 59 - Ejemplo 63 se separaron por cromatografía en columna de la misma manera que en el Ejemplo 58.

5

## Ejemplo 59

*N-((1R,2S)-2-[(3aR,4S,9bR)-(4-Ciclopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil]ciclohexil)benzamida*

10



15

20

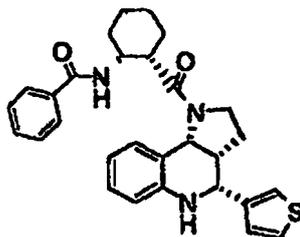
LC/MS (ESI) m/z: 444 (MH<sup>+</sup>).

25

## Ejemplo 60

*N-((1R,2S)-2-[(3aR,4R,9bR)-4-(3-Tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil]ciclohexil)benzamida*

30



35

40

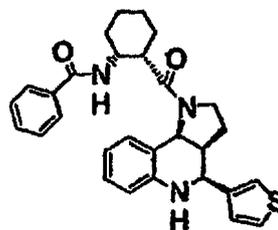
LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH<sup>+</sup>).

45

y

*N-((1R,2S)-2-[(3aS,4S,9bS)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil]ciclohexil)benzamida*

50



55

60

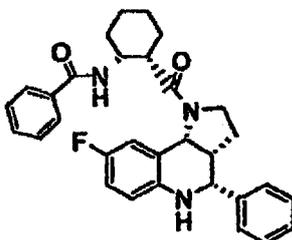
LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH<sup>+</sup>).

65

Ejemplo 61

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aS,4S,9bS)*]-4-(3-*ti*enil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo [3,2-*c*] quinolin-1-il] carbonil)ciclohexil)benzamida

5



10

15

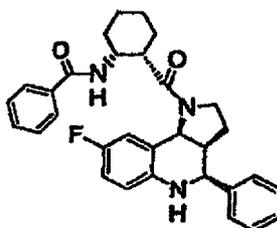
LC/MS (ESI) m/z: 499 (MH<sup>+</sup>).

y

20

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aS,4S,9bS)*]-8-fluoro-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo [3,2-*c*] quinolin-1-il] carbonil)ciclohexil)benzamida

25



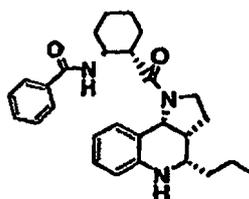
30

LC/MS (ESI) m/z: 499 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 62

*N*-((1*R*,2*S*)-2-(3*aR*,4*S*,9*bR*)-(4-Propil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo [3,2-*c*] quinolin-1-il) carbonil)ciclohexil)benzamida

40



45

LC/MS (ESI) m/z: 446 (MH<sup>+</sup>).

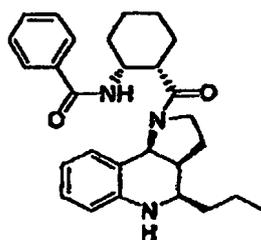
50

y

55

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aS,4S,9bS)*]-4-propil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo [3,2-*c*] quinolin-1-il] carbonil)ciclohexil)benzamida

60



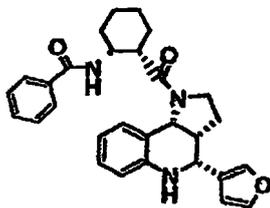
65

LC/MS (ESI) m/z: 446 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 63

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(3-Furil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida*

5



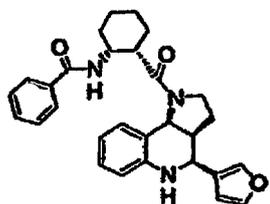
10

15 LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH<sup>+</sup>).

y

20 *N-((1R,2S)-2-[[[(3aS,4S,9bS)-4-(3-furil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida*

25



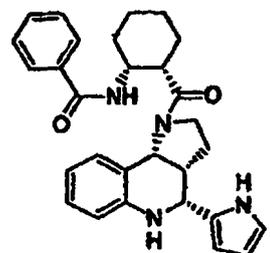
30

LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 64

35 *N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Pirrol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida*

40

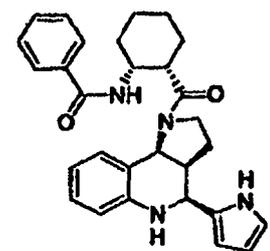


45

y

50 *N-((1R,2S)-2-[[[(3aS,4S,9bS)-4-(1H-pirrol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida*

55



60

65 Se disolvió 2-((3aR\*,4R\*,9bR\*)-1-[[[(1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (407 mg, 0,67 mmol) en metanol (3 ml), se añadió paladio al 10% sobre carbono (solución acuosa al 50%, 240 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se

## ES 2 318 483 T3

sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:1-4:1, v/v). El compuesto del título (3aR,4R,9bR) (64 mg, 20%) se obtuvo en una forma amorfa incolora a partir de la primera fracción eluida.

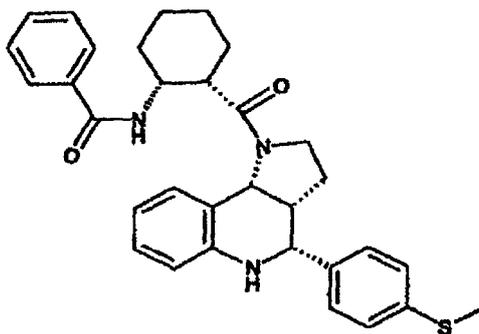
5 LC/MS (ESI) m/z: 469 (MH<sup>+</sup>).

El compuesto del título (3aS,4S,9bS) (78 mg, 25%) se obtuvo en una forma amorfa incolora a partir de la segunda fracción eluida.

10 LC/MS (ESI) m/z: 469 (MH<sup>+</sup>).

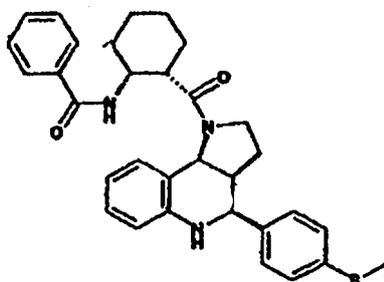
### Ejemplo 65

15 *N*-[(1*R*,2*S*)-2-((3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-[4-(*Metiltio*)fenil]-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil]benzamida



30 y

35 *N*-[(1*R*,2*S*)-2-((3*aS*,4*S*,9*bS*)-4-[4-(*metiltio*)fenil]-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil]benzamida



40 A una suspensión de (3aS,4R,9bR)-444-(metiltio)fenil]-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (1,10 g, 3,0 mmol) y ácido (1*S*,2*R*)-2-(benzoilamino)ciclohexanocarboxílico (0,74 g, 3,0 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron, con refrigeración con hielo, trietilamina (0,91 g, 9,0 mmol) y después una solución de DEPC (0,49 g, 3,0 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (2:1-1:1, v/v) para dar *N*-[(1*R*,2*S*)-2-((3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-[4-(metiltio)fenil]-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil]benzamida (0,45 g, 29%) a partir de la primera fracción eluida.

55 LC/MS (ESI) m/z: 526 (MH<sup>+</sup>).

60 Se obtuvo *N*-[(1*R*,2*S*)-2-((3*aS*,4*S*,9*bS*)-4-[4-(metiltio)fenil]-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil]benzamida (0,42 g, 27%) a partir de la segunda fracción eluida.

LC/MS (ESI) m/z: 526 (MH<sup>+</sup>).

65 Los siguientes compuestos del Ejemplo 66 - Ejemplo 68 se sintetizaron usando los compuestos de la Tabla 2 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 65.

## ES 2 318 483 T3

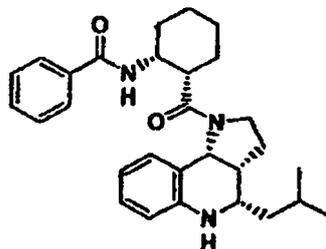
### Ejemplo 66

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4S,9bR)-4-Isobutil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]benzamida*

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 460 (MH<sup>+</sup>).

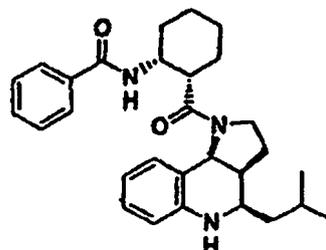
y

20

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aS,4R,9bS)-4-isobutil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]benzamida*

25

30



35

Después de la purificación sobre una columna de gel de sílice, la cristalización en acetato de etilo-éter isopropílico dio cristales incoloros que tenían un punto de fusión de 173,3-173,4°C.

LC/MS (ESI) m/z: 460 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 67

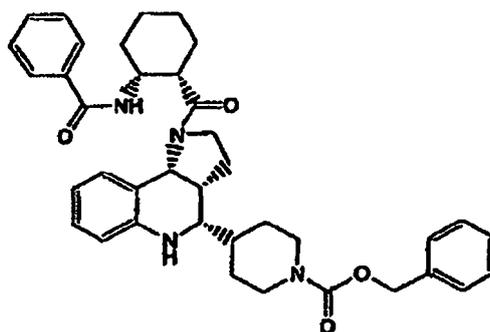
40

*4-((3aR,4S,9bR)-1-[[[(1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo*

45

50

55



LC/MS (ESI) m/z: 621 (MH<sup>+</sup>).

60

65

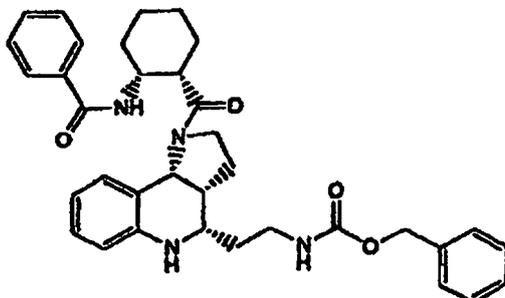
## Ejemplo 68

2-((3aR,4S,9bR)-1-[[[(1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-il]etil)carbamato de bencilo

5

10

15



20

LC/MS (ESI) m/z: 581 (MH<sup>+</sup>).

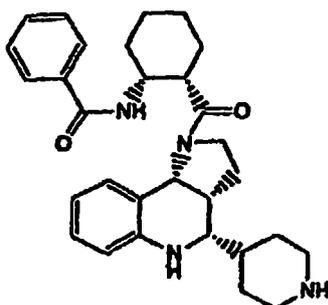
## Ejemplo 69

N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4S,9bR)-4-Piperidin-4-il]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

25

30

35



40

Una suspensión del compuesto sintetizado en el Ejemplo 67 (0,41 g, 0,66 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (solución acuosa al 50%, 0,04 g) en metanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 48 h. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con metanol y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice básico (30 g) eluyendo con acetato de etilo-metanol (3:1, v/v). La recristalización en metanol-éter dio el compuesto del título (0,16 g, 50%) en forma de cristales de color blanco.

45

LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH<sup>+</sup>).

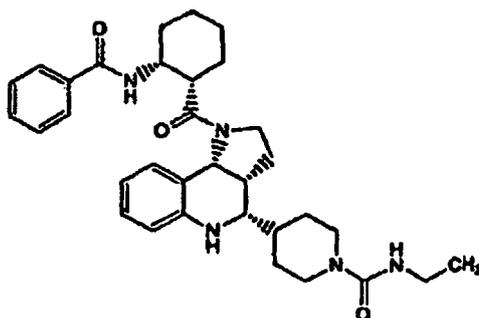
## Ejemplo 70

4-((3aR,4S,9bR)-1-[[[(1S,2R)-2-(Benzoilamino)ciclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-il]-N-etil)piperidina-1-carboxamida

55

60

65



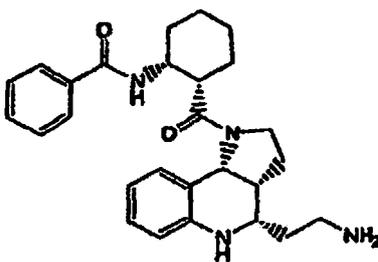
## ES 2 318 483 T3

Una mezcla del compuesto sintetizado en el Ejemplo 69 (0,20 g, 0,41 mmol), trietilamina (0,17 g, 1,64 mmol), isocianato de etilo (0,058 g, 0,82 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,20 g, 87%) en forma de cristales de color blanco.

LC/MS (ESI) m/z: 558 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 71

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4S,9bR)-4-(2-Aminoetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]benzamida*

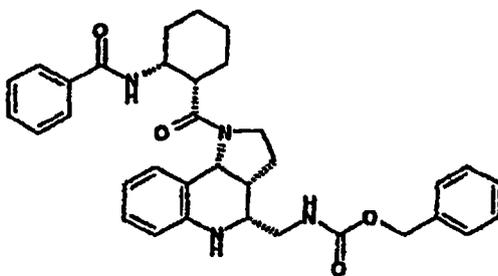


De la misma manera que en el Ejemplo 69 y usando el compuesto sintetizado en el Ejemplo 68, se sintetizó el compuesto del título.

LC/MS (ESI) m/z: 447 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 72

*((3aR,4R,9bR)-1-[[[1S,2R]-2-(Benzoilamino)ciclohexil]-carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il]metilcarbamato de bencilo*

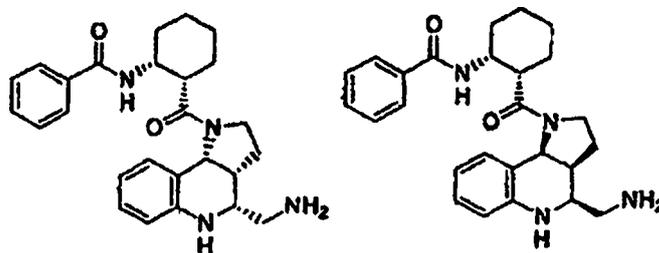


A una solución (14 ml) de (3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-([benciloxi]carbonil)amino)metil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de terc-butilo (1,29 g, 2,93 mmol) en metanol se le añadió gota a gota cloruro de hidrógeno 4 N en una solución de acetato de etilo (1,94 ml, 7,77 mmol) con refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), se añadieron trietilamina (0,868 ml, 6,21 mmol), ácido (1S,3R)-2-(benzoilamino)ciclohexanocarboxílico (563 mg, 2,28 mmol) y DEPC (0,310 ml, 2,07 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:1-1:1, v/v) para dar el compuesto del título (69,6 mg, 6%) en una forma amorfa a partir de la primera fracción eluida. Se obtuvo ((3aR\*,4R\*,9bR\*)-1-[[[1S,2R]-2-(benzoilamino)ciclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il]metilcarbamato de bencilo (480 mg, 41%) a partir de la segunda fracción eluida.

LC/MS (ESI) m/z: 567 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 73

*N*-((1*R*,2*S*)-2-(((3*aR*\*,4*R*\*,9*bR*\*)-4-(Aminometil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)benzamida

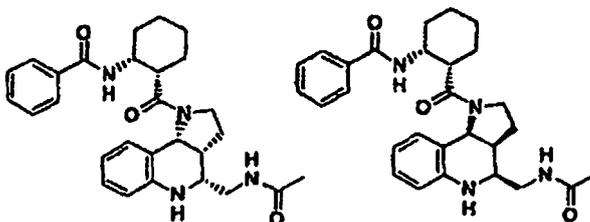


Una solución de ((3*aR*\*,4*R*\*,9*bR*\*)-1-[[1*S*,2*R*]-2-(benzoylamino)ciclohexil]carbonil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-4-il)metilcarbamato de bencilo (480 mg, 0,847 mmol) obtenida en el Ejemplo 72 en metanol (8 ml) se agitó en presencia de paladio al 10% sobre carbono (solución acuosa al 50%, 100 mg) en una atmósfera de hidrógeno durante 4 días. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (1:0-1:1, v/v) para dar el compuesto del título (283 mg, 77%) en una forma amorfa.

LC/MS (ESI) m/z: 433 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 74

*N*-[(1*R*,2*S*)-2-(((3*aR*\*,4*R*\*,9*bR*\*)-4-[(Acetilamino)metil]-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)benzamida

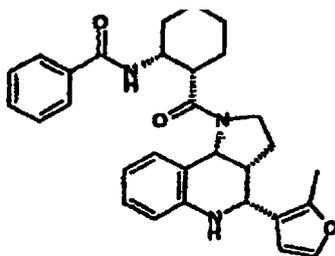


A una solución del compuesto sintetizado en el Ejemplo 73 (163 mg, 0,377 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió anhídrido acético (0,179 ml, 1,88 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice básico eluyendo con hexano-acetato de etilo (8:2-0:1, v/v) para dar el compuesto del título (117 mg, 60%) en una forma amorfa.

LC/MS (ESI) m/z: 475 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 75

*N*-((1*R*,2*S*)-2-(((3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-(2-Metil-3-furil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)benzamida



A una suspensión de hidrocloreuro de (1*R*,2*S*)-2-(((3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-(2-metil-3-furil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonil)-ciclohexanoamina (201 mg, 0,445 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadieron trietilamina (0,203 ml, 1,47 mmol) y cloruro de benzoílo (0,0568 ml, 0,490 mmol) con refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cro-

## ES 2 318 483 T3

matografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1-3:2, v/v) para dar el compuesto del título (176 mg, 82%) en una forma amorfa.

LC/MS (ESI) m/z: 484 (MH<sup>+</sup>).

5

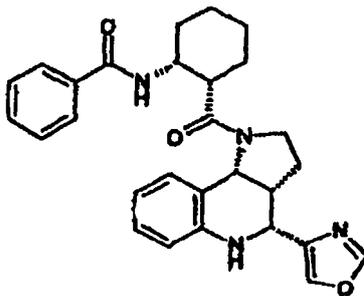
Los siguientes compuestos del Ejemplo 76 - Ejemplo 80 se sintetizaron usando los compuestos mostrados en la Tabla 3 de la misma manera que en el Ejemplo 75.

### Ejemplo 76

10

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1,3-Oxazol-4-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol-3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil)benzamida*

15



20

25

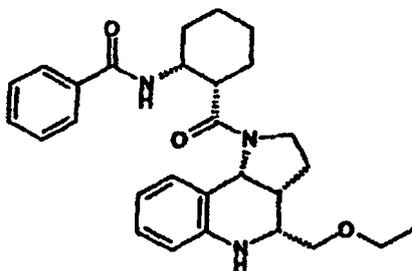
LC/MS (ESI) m/z: 471 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 77

30

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Etoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol-3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil)benzamida*

35



40

45

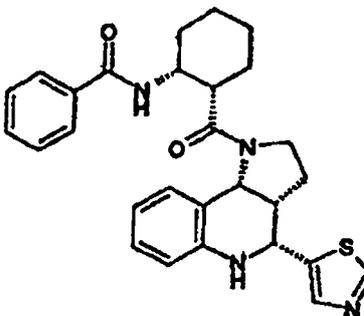
LC/MS (ESI) m/z: 462 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 78

50

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1,3-Tiazol-5-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol-3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil)benzamida*

55



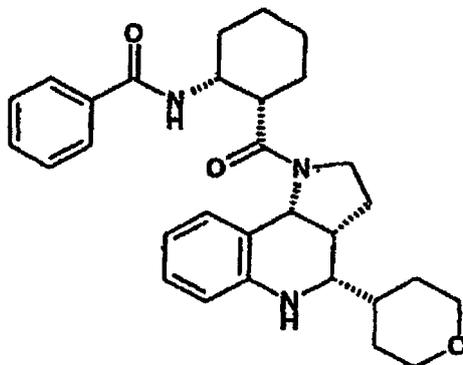
60

65

LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 79

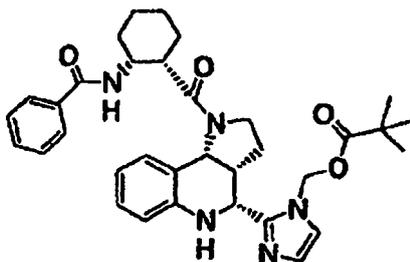
*N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-Tetrahidro-2H-piran-4-il]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil)ciclohexil)benzamida*



LC/MS (ESI) m/z: 488 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 80

*Pivalato de [2-((3aR,4R,9bR)-1-[[1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolin-4-1H-imidazol-1-il]metilo*

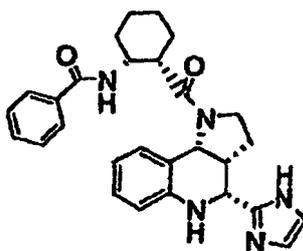


Se disolvió dihidrocloruro de pivalato de [2-((3aR,4R,9bR)-1-[[1S,2R)-2-aminociclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolin-4-il]-1H-imidazol-1-il]metilo (1,28 g, 2,31 mmol) en acetato de etilo (30 ml) y se añadió una solución acuosa al 10% de carbonato sódico (15 ml) y cloruro de benzoilo (0,303 ml, 0,260 mmol) con refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y la capa orgánica separada se lavó con salmuera saturada y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (3:2-1:9, v/v) para dar el compuesto del título (1,25 g, 93%) en una forma amorfa.

LC/MS (ESI) m/z: 584 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 81

*N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil)ciclohexil)benzamida*



El compuesto (1,25 g, 2,14 mmol) sintetizado en el Ejemplo 80 se disolvió en metanol (50 ml), se añadió amoniaco acuoso al 25% (25 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-metanol (1:0-9:1, v/v). El compuesto del título (0,929 g, 92%) se obtuvo en una forma amorfa incolora a partir de la fracción objeto.

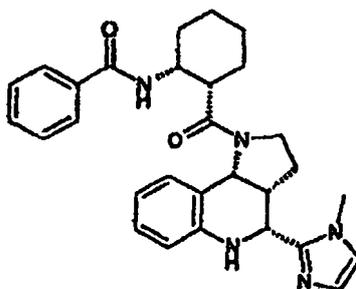
## ES 2 318 483 T3

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35-2,23 (12H, m), 2,35-2,50 (1H, m), 2,55-2,68 (1H, m), 2,82-2,95 (1H, m), 3,38-3,44 (2H, m), 4,25-4,42 (2H, m), 4,77 (1H, d, J = 2,7 Hz), 5,65 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 8,1, 0,9 Hz), 6,69-6,76 (1H, m), 6,93-7,05 (1H, m), 7,20-7,28 (3H, m), 7,34-7,51 (4H, m), 7,72-7,85 (2H, m).

5 LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 82

10 *N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida*



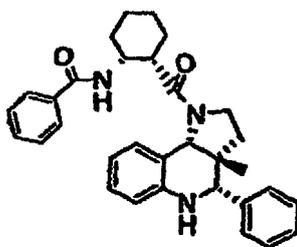
25 A una solución del compuesto sintetizado en el Ejemplo 81 (119 mg, 0,252 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió hidruro sódico (60% en aceite, 12,1 mg, 0,30 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,0187 ml, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (5:95, v/v) para dar el compuesto del título (76,5 mg, 63%) en una forma amorfa.

30

LC/MS (ESI) m/z: 484 (MH<sup>+</sup>).

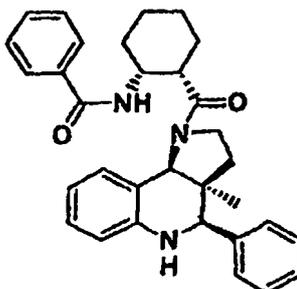
### Ejemplo 83

35 *N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4S,9bR)-3a-Metil-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida*



y

50 *N-((1R,2S)-2-[[[(3aS,4R,9bS)-3a-metil-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida*



Se suspendió hidrocloreto de (3aR\*,4S\*,9bR\*)-3a-Metil-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (210 mg, 0,62 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se añadieron tetrahidrofurano (3 ml) y trietilamina (263 mg, 2,6

## ES 2 318 483 T3

mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta suspensión se le añadió ácido (1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexanocarboxílico (170 mg, 0,68 mmol), se añadió DEPC (110 mg, 0,68 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 10 min. Se dejó que la mezcla de reacción volviera a la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (10 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:1-1:1, v/v) para dar una mezcla de diastereómeros (170 mg, 56%) en una forma amorfa.

La mezcla de diastereómeros obtenida (150 mg) se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (10 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1-1:1, v/v) para dar el compuesto del título (3aR,4S,9bR) (40 mg, 27%) en una forma amorfa a partir de la primera fracción eluida.

LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

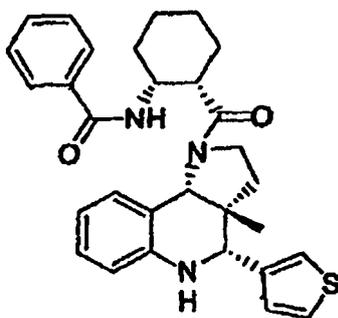
El compuesto del título (3aS,4R,9bS) (20 mg, 13%) se obtuvo en una forma amorfa a partir de la segunda fracción eluida.

LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

### 20 Ejemplo 84

*N-((1R,2S)-2-((3aR,4R,9bR)-3a-Metil-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonylciclohexil)benzamida*

25



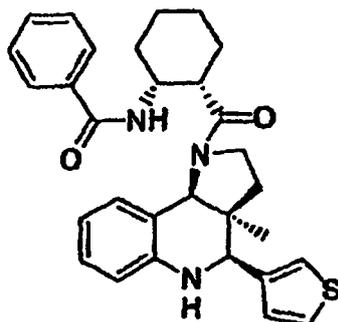
30

35

y

*N-((1R,2S)-2-((3aS,4S,9bS)-3a-metil-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonylciclohexil)benzamida*

45



50

55

A una mezcla de (3aS\*,4R\*,9bR\*)-3a-metil-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (750 mg, 2,77 mmol), ácido (1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexanocarboxílico (685 mg, 2,77 mmol), trietilamina (606 mg, 6,10 mmol), acetonitrilo (14 ml) y tetrahidrofurano (14 ml) se le añadió DEPC (500 mg, 3,05 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 10 min. Se dejó que la mezcla volviera a la temperatura ambiente y se agitó 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (100 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1-1:1, v/v) para dar el compuesto del título (3aR,4R,9bR) (110 mg, 8%) en una forma amorfa a partir de la primera fracción eluida.

65

LC/MS (ESI) m/z: 500 (MH<sup>+</sup>).

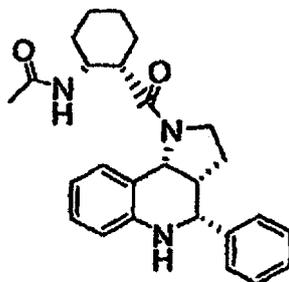
## ES 2 318 483 T3

El compuesto del título (3aS,4S,9bS) (150 mg, 10%) se obtuvo en una forma amorfa a partir de la siguiente fracción que eluyó posteriormente.

LC/MS (ESI) m/z: 500 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 85

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)acetamida*



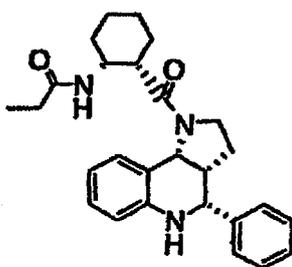
A una mezcla del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23 (0,135 g, 0,3 mmol) se le añadieron una solución acuosa al 10% de carbonato sódico (5 ml) y acetato de etilo (10 ml), se añadió cloruro de acetilo (0,032 ml, 0,45 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (3:2-0:1, v/v) para dar el compuesto del título (0,124 g, 99%) en una forma amorfa de la fracción objeto.

LC/MS (ESI) m/z: 418 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos del Ejemplo 86 - Ejemplo 117 se sintetizaron usando los cloruros de ácido correspondientes de la misma manera que en el Ejemplo 85.

### Ejemplo 86

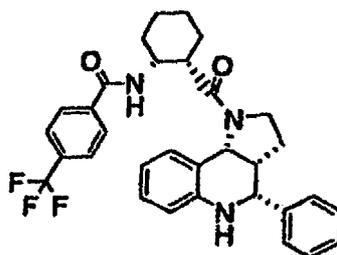
*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)propanamida*



LC/MS (ESI) m/z: 432 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 87

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-4-(trifluorometil)benzamida*



LC/MS (ESI) m/z: 548 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 88

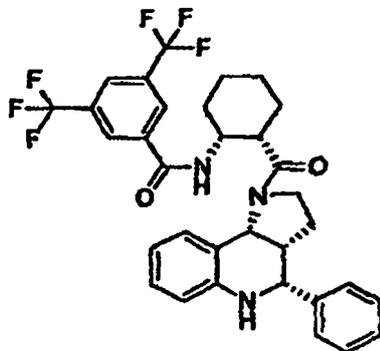
*N*-((1*R*,2*S*)-2-(((3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-*Fenil*-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonil)ciclohexil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

5

10

15

20



LC/MS (ESI) *m/z*: 616 (MH<sup>+</sup>).

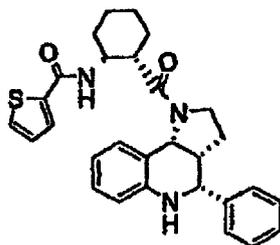
## Ejemplo 89

*N*-((1*R*,2*S*)-2-(((3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-*Fenil*-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonil)ciclohexil)tiofeno-2-carboxamida

30

35

40



LC/MS (ESI) *m/z*: 486 (MH<sup>+</sup>).

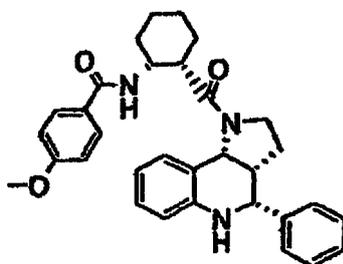
## Ejemplo 90

4-*Metoxi*-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(((3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-*fenil*-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbo- nil)ciclohexil)benzamida

50

55

60



LC/MS (ESI) *m/z*: 510 (MH<sup>+</sup>).

65

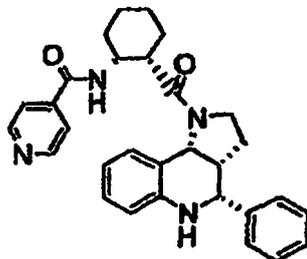
## Ejemplo 91

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)isonicotinamida*

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 481 (MH<sup>+</sup>).

20

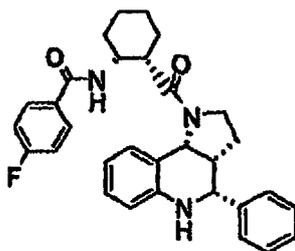
## Ejemplo 92

*4-Fluoro-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida*

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 498 (MH<sup>+</sup>).

40

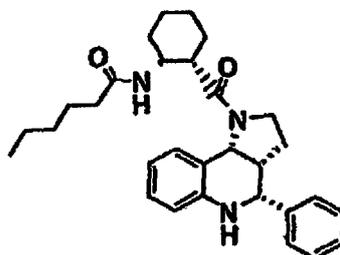
## Ejemplo 93

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)hexanamida*

45

50

55



LC/MS (ESI) m/z: 474 (MH<sup>+</sup>).

60

65

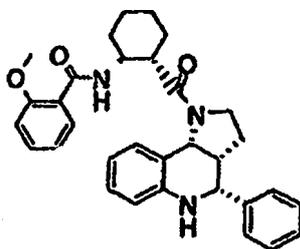
## Ejemplo 94

2-Metoxi-N-((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)benzamida

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 510 (MH<sup>+</sup>).

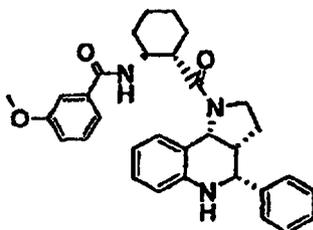
## Ejemplo 95

3-Metoxi-N-((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)benzamida

20

25

30



LC/MS (ESI) m/z: 510 (MH<sup>+</sup>).

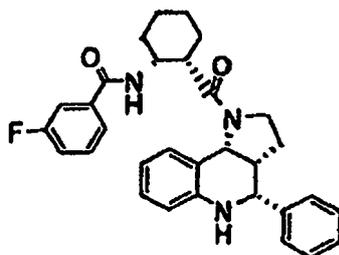
## Ejemplo 96

3-Fluoro-N-((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)benzamida

40

45

50



LC/MS (ESI) m/z: 498 (MH<sup>+</sup>).

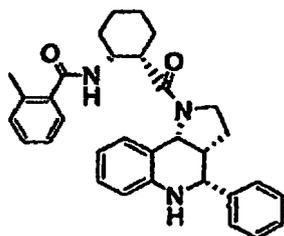
## Ejemplo 97

2-Metil-N-((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)benzamida

55

60

65



LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

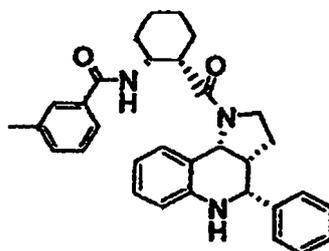
## Ejemplo 98

3-Metil-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

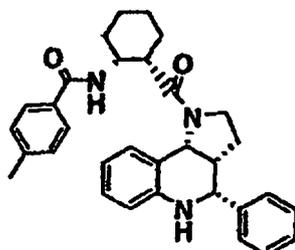
## Ejemplo 99

4-Metil-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida

20

25

30



LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

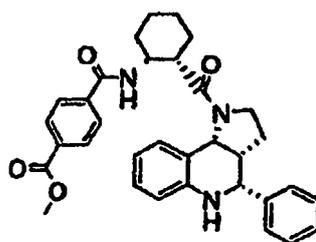
## Ejemplo 100

4-[[[(1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]amino]carbonil]benzoato de metilo

40

45

50



LC/MS (ESI) m/z: 538 (MH<sup>+</sup>).

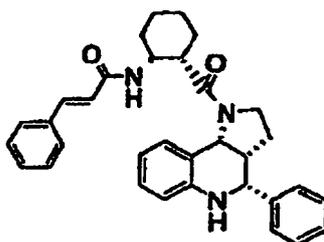
## Ejemplo 101

(2E)-3-Fenil-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)acrilamida

55

60

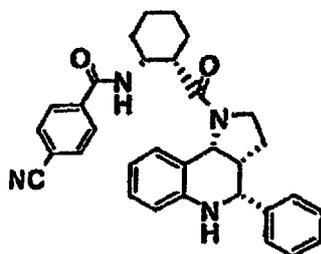
65



LC/MS (ESI) m/z: 506 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 102

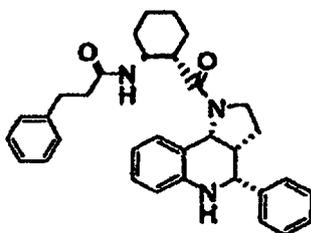
4-Ciano-N-((1R,2S)-2-([(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida



LC/MS (ESI) m/z: 505 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 103

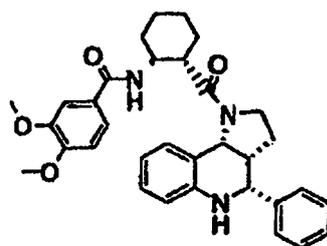
3-Fenil-N-((1R,2S)-2-([(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)propanamida



LC/MS (ESI) m/z: 508 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 104

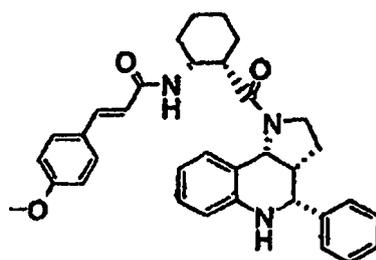
3,4-Dimetoxi-N-((1R,2S)-2-([(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida



LC/MS (ESI) m/z: 540 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 105

(2E)-3-(4-Metoxifenil)-N-((1R,2S)-2-([(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)acrilamida



LC/MS (ESI) m/z: 536 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

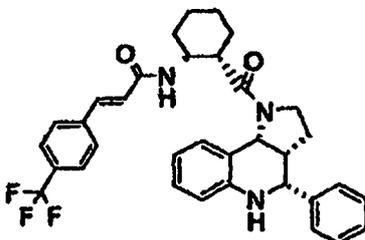
Ejemplo 106

(2E) - N-((1R,2S) - 2-[[ (3aR,4R,9bR) - 4 - fenil - 2,3,3a,4,5,9b - hexahidro - 1H - pirrolo [3,2 - c] quinolin - 1 - il] carbonil)ciclohexil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]acrilamida

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 574 (MH<sup>+</sup>).

20

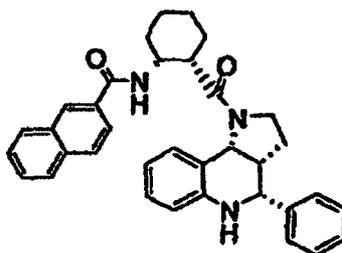
Ejemplo 107

N-((1R,2S)-2-[[ (3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-2-naftamida

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 530 (MH<sup>+</sup>).

40

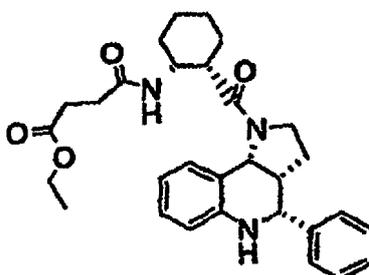
Ejemplo 108

4 - Oxo - 4 - [((1R,2S) - 2-[[ (3aR,4R,9bR) - 4 - fenil - 2,3,3a,4,5,9b - hexahidro - 1H - pirrolo [3,2 - c] quinolin - 1 - il] carbonil)ciclohexil]amino]butanoato de etilo

45

50

55



LC/MS (ESI) m/z: 504 (MH<sup>+</sup>).

60

65

ES 2 318 483 T3

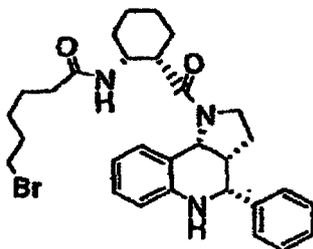
Ejemplo 109

6-Bromo-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)hexanamida

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 554, 555 (MH<sup>+</sup>).

20

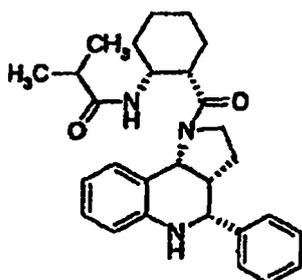
Ejemplo 110

2-Metil-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)propanamida

25

30

35



40

LC/MS (ESI) m/z: 446 (MH<sup>+</sup>).

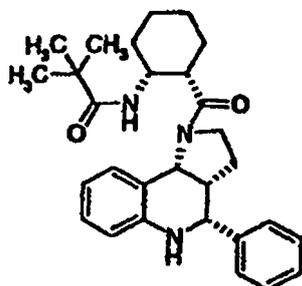
Ejemplo 111

2,2-Dimetil-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)propanamida

45

50

55



60

LC/MS (ESI) m/z: 460 (MH<sup>+</sup>).

65

ES 2 318 483 T3

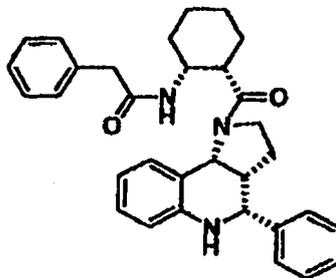
Ejemplo 112

2-Fenil-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)acetamida

5

10

15



20 LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

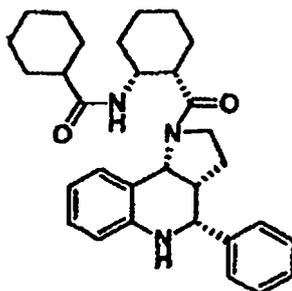
Ejemplo 113

N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)ciclohexanocarboxamida

25

30

35



40

LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 114

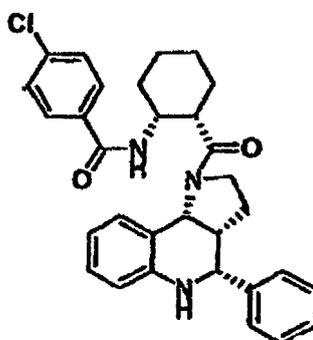
4-Cloro-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

45

50

55

60

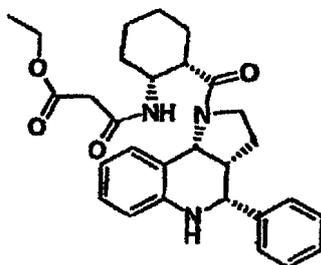


65

LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 115

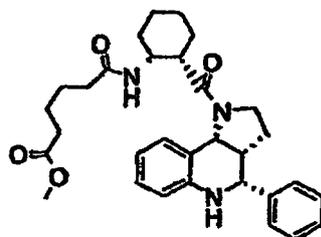
3-Oxo-3-(((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)amino]propanoato de etilo



LC/MS (ESI) m/z: 490 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 116

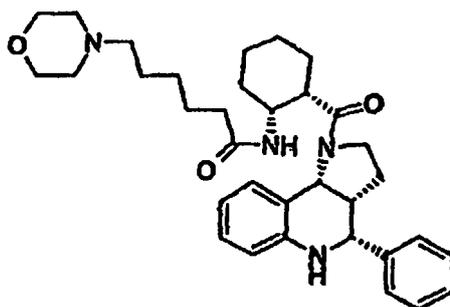
6-Oxo-6-(((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)amino]hexanoato de metilo



LC/MS (ESI) m/z: 518 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 117

6-Morfolin-4-il-N-(((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)hexanamida



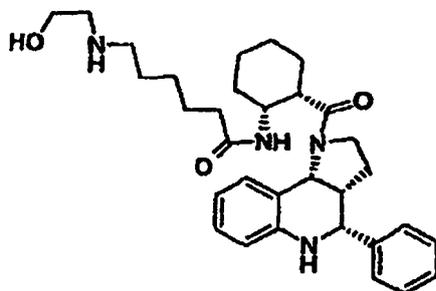
Se calentaron 6-bromo-N-(((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)hexanoamida (166 mg, 0,30 mmol), morfolina (28  $\mu$ l, 0,331 mmol) y carbonato potásico (207 mg, 1,5 mmol) a la temperatura de reflujo durante 6 h. en acetonitrilo (3 ml). A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice básica eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título (153 mg, 91%) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS (ESI) m/z: 559 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo 118

6-[(2-Hidroxi)etil]amino]-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)hexanamida

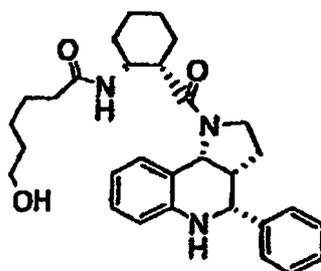


Se agitó 6-bromo-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)hexanamida (150 mg, 0,27 mmol) en 2-aminoetanol (3 ml) a 60°C durante 6 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice básica eluyendo con acetato de etilo-metanol (5:1, v/v) para dar el compuesto del título (106 mg, 73%) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS (ESI) m/z: 533 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 119

6-Hidroxi-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)hexanamida



Una mezcla de cloruro de calcio (88 mg, 0,8 mmol), borohidruro sódico (60 mg, 1,6 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml) y etanol (2,5 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno con refrigeración con hielo durante 30 min. A la mezcla se le añadió 6-oxo-6-[[[(1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]amino]hexanoato de metilo (106 mg, 0,20 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice básico eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título (89 mg, 92%) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS (ESI) m/z: 490 (MH<sup>+</sup>).

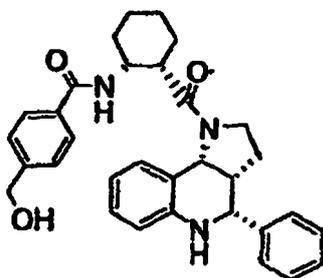
## Ejemplo 120

4-(Hidroximetil)-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

5

10

15



20

De la misma manera que en el Ejemplo 119 y usando 4-[[[(1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)amino]carbonil]benzoato de metilo, se sintetizó el compuesto del título.

LC/MS (ESI) m/z: 510 (MH<sup>+</sup>).

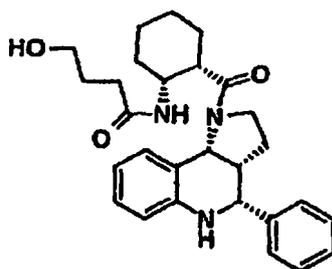
## Ejemplo 121

25

4-Hidroxil-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)butanamida

30

35



40

De la misma manera que en el Ejemplo 119 y usando 4-oxo-4-(((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)amino)butanoato de etilo, se sintetizó el compuesto del título.

LC/MS (ESI) m/z: 462 (MH<sup>+</sup>).

45

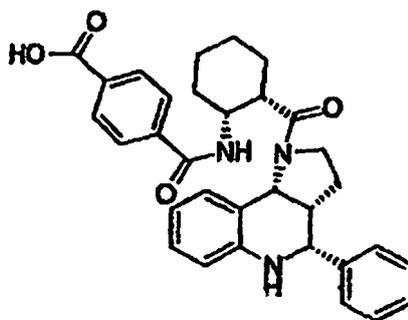
## Ejemplo 122

Ácido 4-[[[(1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)amino]carbonil]benzoico

50

55

60



65

A una solución de 4-[[[(1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)amino]carbonil]benzoato de metilo (77 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (1 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó (pH 7) mediante la adición de ácido clorhídrico 3 N con refrigeración con hielo. La

## ES 2 318 483 T3

mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con una mezcla de disolventes de acetato de etilo-tetrahidrofurano (2:1, v/v). El extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con isopropil éter-hexano (1:2, v/v) para dar el compuesto del título (51 mg, 68%) en forma de un sólido de color blanco.

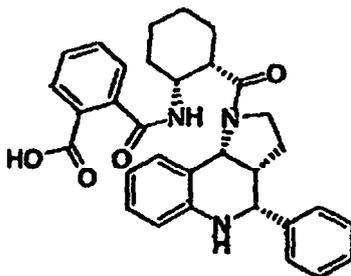
5

LC/MS (ESI) m/z: 524 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 123

10 *Ácido 2-[[[(1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]amino]carbonil]benzoico*

15



20

25

El compuesto (135 mg, 0,30 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23, anhídrido ftálico (53 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (91,5  $\mu$ l, 0,66 mmol) se calentaron a reflujo en cloroformo (4 ml) durante 20 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó en acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (136 mg, 87%) en forma de un sólido de color blanco.

30

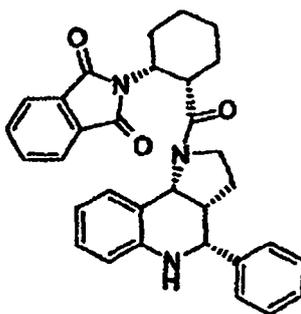
LC/MS (ESI) m/z: 524 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 124

35

*2-[[[(1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona*

40



45

50

A una solución del compuesto del Ejemplo 123 (70 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (20,9  $\mu$ l, 0,15 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DEPC (24,5 mg, 0,15 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (3: 1-1:1, v/v) para dar el compuesto del título (54 mg, 71%) en forma de un sólido de color blanco.

55

60

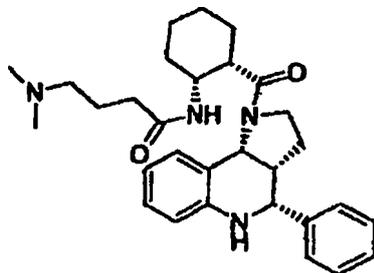
LC/MS (ESI) m/z: 506 (MH<sup>+</sup>).

65

## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo 125

*4-(Dimetilamino)-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)butanamida*



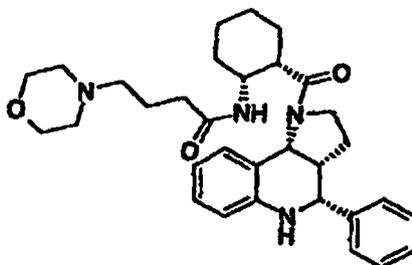
A una mezcla del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23 (135 mg, 0,30 mmol), ácido 4-(dimetilamino)butanoico (60 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (0,167 ml, 1,2 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió DEPC (0,060 ml, 0,36 mmol) con refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice básica. El compuesto del título (129 mg, 88%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de una fracción eluida con acetato de etilo-metanol (1:0-9:1, v/v).

LC/MS (ESI) m/z: 489 ( $\text{MH}^+$ ).

Los siguientes compuestos del Ejemplo 126 - Ejemplo 133 se sintetizaron usando los ácidos carboxílicos correspondientes de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 125.

### Ejemplo 126

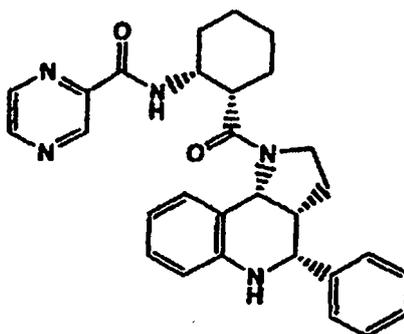
*4-Morfolin-4-il-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)butanamida*



LC/MS (ESI) m/z: 531 ( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 127

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)pirazina-2-carboxamida*



LC/MS (ESI) m/z: 482 ( $\text{MH}^+$ ).

ES 2 318 483 T3

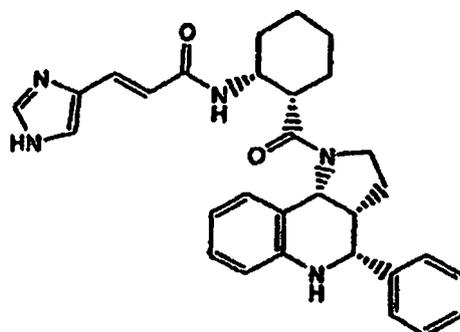
Ejemplo 128

(2E)-3-(1H-imidazol-4-il)-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)acrilamida

5

10

15



20

LC/MS (ESI) m/z: 496 (MH<sup>+</sup>).

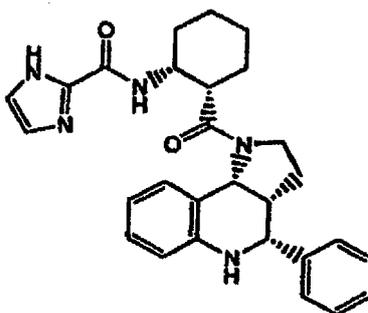
Ejemplo 129

N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-1H-imidazol-2-carboxamida

25

30

35



40

LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH<sup>+</sup>).

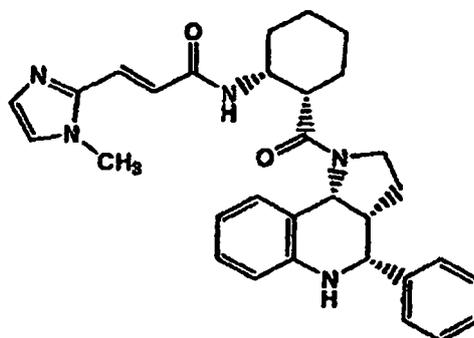
Ejemplo 130

(2E)-3-(1-Metil-1H-Imidazol-2-il)-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)acrilamida

45

50

55



60

LC/MS (ESI) m/z: 510 (MH<sup>+</sup>).

65

ES 2 318 483 T3

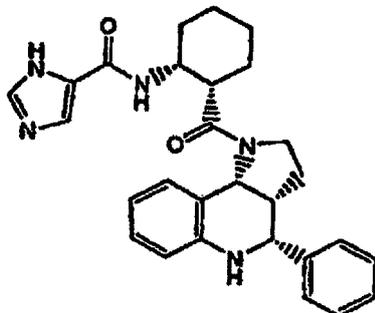
Ejemplo 131

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-1H-imidazol-5-carboxamida*

5

10

15



20

LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 132

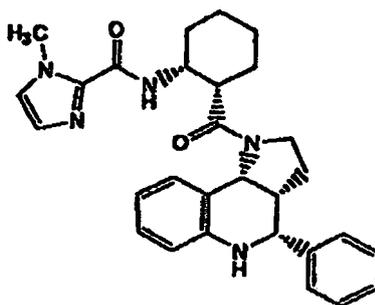
*1-Metil-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-1H-imidazol-2-carboxamida*

25

30

35

40



45

LC/MS (ESI) m/z: 484 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 133

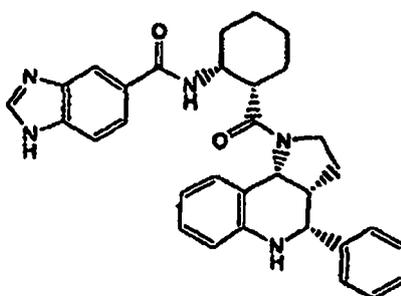
45

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida*

50

55

60



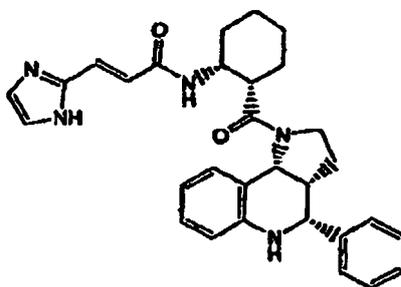
65

LC/MS (ESI) m/z: 520 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo 134

(2E)-3-(1H-imidazol-2-il)-N-((1R,2S)-2-[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)acrilamida

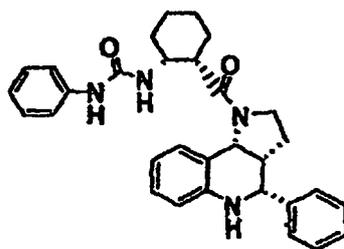


A una mezcla del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23 (0,319 g, 0,712 mmol), ácido (2E)-3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)acrílico (0,298 g, 0,783 mmol) y DMF (10 ml) se le añadieron trietilamina (0,3 ml, 2,14 mmol) y después DEPC (0,127 ml, 0,783 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro). Después de la concentración a presión reducida, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1-3:7, v/v). Se obtuvo (2E)-N-((1R,2S)-2-[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)acrilamida (0,457 g, 87%) en una forma amorfa incolora a partir de la fracción objeto. El compuesto obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió gota a gota ácido clorhídrico 6 N (0,206 ml, 1,24 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución acuosa 8 N hidróxido sódico (0,2 ml) a 0°C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y, después de la concentración a presión reducida, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-metanol (1:0-7:3, v/v). El compuesto del título (0,228 g, 74%) se obtuvo en una forma amorfa incolora a partir de la fracción objeto.

LC/MS (ESI) m/z: 496 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 135

N-Fenil-N'-((1R,2S)-2-[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea



A una mezcla del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23 (0,135 g, 0,3 mmol), acetato de etilo (10 ml) y una solución acuosa al 10% de carbonato sódico (5 ml) se le añadió isocianato de fenilo (0,039 ml, 0,36 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:1-4:6, v/v). El compuesto del título (0,135 g, 91%) se obtuvo en una forma amorfa a partir de la fracción objeto.

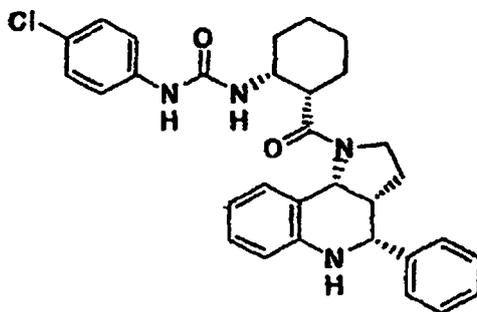
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35-2,00 (7H, m), 2,15-2,48 (3H, m), 2,83-2,97 (1H, m), 3,40-3,60 (3H, m), 3,80-4,18 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,67 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,90-6,01 (1H, m), 6,50-6,60 (1H, m), 6,62-6,70 (1H, m), 6,89 (1H, s a), 6,94-7,07 (2H, m), 7,18-7,50 (10H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 495 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo 136

*N*-(4-Clorofenil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonil]ciclohexil)urea



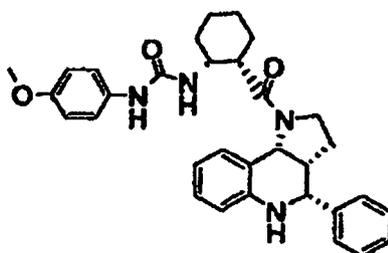
El compuesto (0,172 g, 0,384 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23, trietilamina (0,163 ml, 1,15 mmol) e isocianato de 4-clorofenilo (0,0709 g, 0,461 mmol) se agitaron durante 4,5 h en tetrahidrofurano (10 ml). A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (19:1-1:4, v/v). El compuesto del título (0,210 g, aprox. 100%) se obtuvo en una forma amorfa a partir de la fracción objeto.

LC/MS (ESI) m/z: 529 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos del Ejemplo 137 - Ejemplo 155 y Ejemplo 159 se sintetizaron usando los isocianatos correspondientes de la misma manera que en el Ejemplo 135 o el Ejemplo 136.

### Ejemplo 137

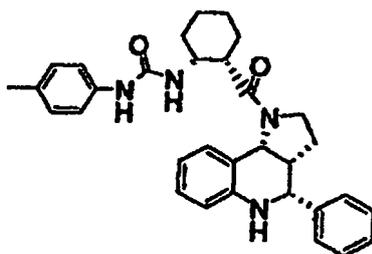
*N*-(4-Metoxifenil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonil]ciclohexil)urea



LC/MS (ESI) m/z: 525 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 138

*N*-(4-Metilfenil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2'[[*(3aR,4R,9bR)*-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonil]ciclohexil)urea



LC/MS (ESI) m/z: 509(MH<sup>+</sup>).

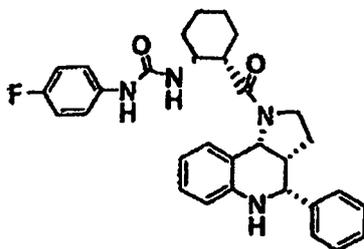
## Ejemplo 139

*N*-(4-Fluorofenil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

5

10

15



LC/MS (ESI) *m/z*: 513 (MH<sup>+</sup>).

20

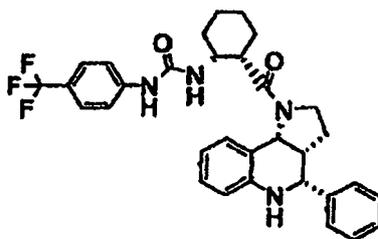
## Ejemplo 140

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-Fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-*N'*-[4-(trifluorometil)fenil]urea

25

30

35



LC/MS (ESI) *m/z*: 563 (MH<sup>+</sup>).

40

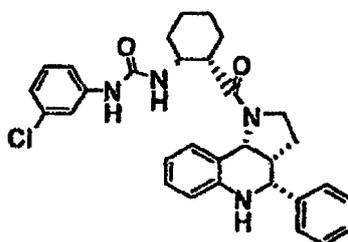
## Ejemplo 141

*N*-(3-Clorofenil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

45

50

55



LC/MS (ESI) *m/z*: 529 (MH<sup>+</sup>).

60

65

ES 2 318 483 T3

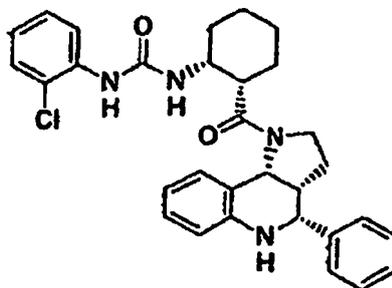
Ejemplo 142

*N*-(2-Clorofenil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*]-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

5

10

15



20 LC/MS (ESI) m/z: 529 (MH<sup>+</sup>).

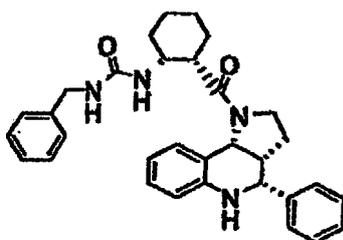
Ejemplo 143

*N*-Bencil-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*]-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

25

30

35



40 LC/MS (ESI) m/z: 509 (MH<sup>+</sup>).

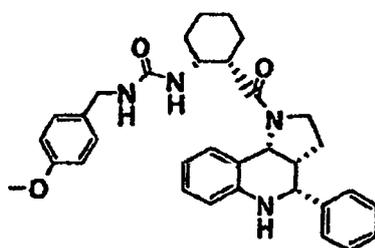
Ejemplo 144

*N*-{4-Metoxibencil}-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*]-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

45

50

55



60 LC/MS (ESI) m/z: 539 (MH<sup>+</sup>).

60

65

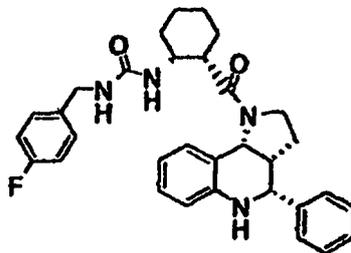
## Ejemplo 145

*N*-{4-Fluorobencil}-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]; carbonil]ciclohexil)urea

5

10

15



LC/MS (ESI) *m/z*: 527 (MH<sup>+</sup>).

20

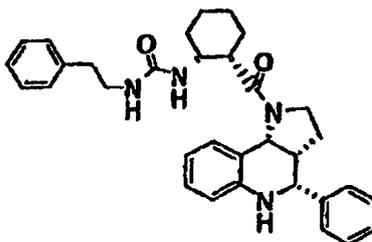
## Ejemplo 146

*N*-(2-Feniletil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]; carbonil]ciclohexil)urea

25

30

35



LC/MS (ESI) *m/z*: 523 (MH<sup>+</sup>).

40

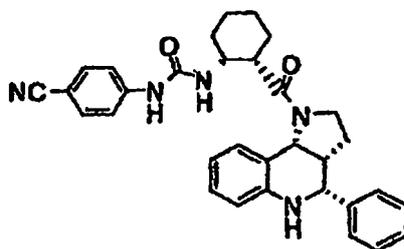
## Ejemplo 147

*N*-{4-Cianofenil}-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]; carbonil]ciclohexil)urea

45

50

55



LC/MS (ESI) *m/z*: 520 (MH<sup>+</sup>).

60

65

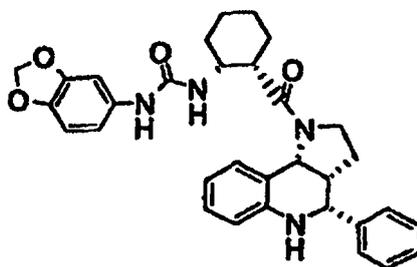
## Ejemplo 148

*N*-1,3-Benzodioxol-5-il-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*]-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 539 (MH<sup>+</sup>).

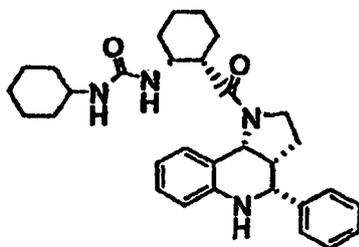
## Ejemplo 149

*N*-Ciclohexil-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*]-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea

20

25

30



LC/MS (ESI) m/z: 501 (MH<sup>+</sup>).

35

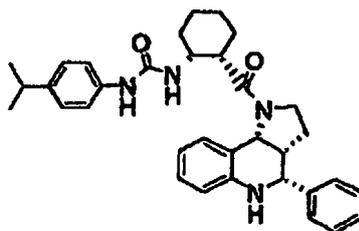
## Ejemplo 150

*N*-(4-Isopropilfenil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*]-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea

40

45

50



LC/MS (ESI) m/z: 537 (MH<sup>+</sup>).

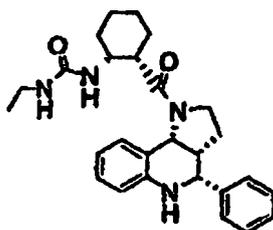
## Ejemplo 151

*N*-Etil-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*]-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea

55

60

65



LC/MS (ESI) m/z: 447 (MH<sup>+</sup>).

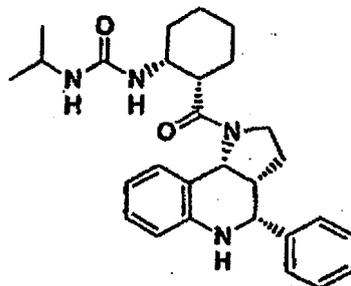
## Ejemplo 152

*N*-Isopropil-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[[(3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 461 (MH<sup>+</sup>).

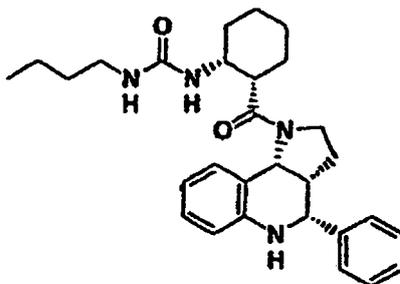
## 20 Ejemplo 153

*N*-Butil-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[[(3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 475 (MH<sup>+</sup>).

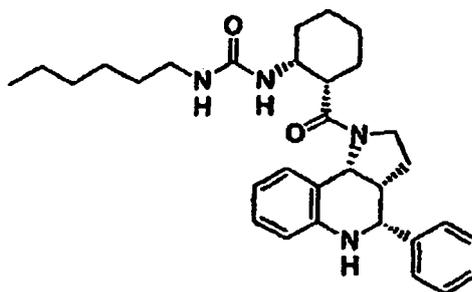
## 40 Ejemplo 154

*N*-Hexil-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[[(3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

45

50

55



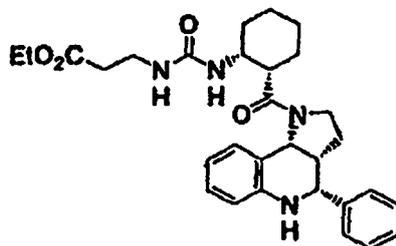
LC/MS (ESI) m/z: 503 (MH<sup>+</sup>).

60

65

## Ejemplo 155

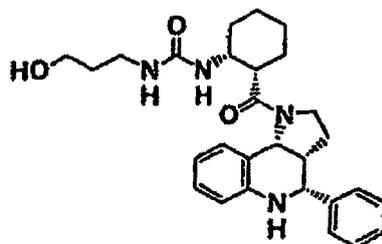
*N*-{[(1*R*,2*S*)-2-[(3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil amino}carbonil]-beta-alaninato de etilo



LC/MS (ESI) *m/z*: 519 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 156

*N*-(3-Hidroxipropil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[(3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)urea

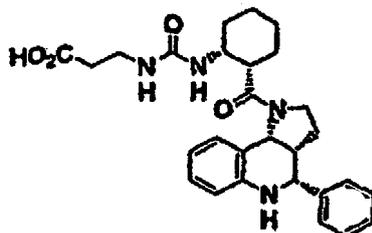


De la misma manera que en el Ejemplo 120 y usando el compuesto sintetizado en el Ejemplo 155, se sintetizó el compuesto del título.

LC/MS (ESI) *m/z*: 477 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 157

*N*-{[(1*R*,2*S*)-2-[(3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-Fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil amino}carbonil]-beta-alaninato



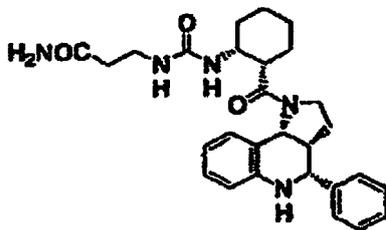
El compuesto (0,211 g, 0,407 mmol) sintetizado en el Ejemplo 155 y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,814 ml, 0,814 mmol) se agitaron en metanol (10 ml) a 60°C durante 2 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,814 ml). La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano, el extracto combinado se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g), eluyendo con acetato de etilo-metanol (1:0-4:1, v/v) para dar el compuesto del título (0,171 g, 86%) en una forma amorfa a partir de la fracción objeto.

LC/MS (ESI) *m/z*: 491 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo 158

*N*<sup>3</sup>-{[[(1*R*,2*S*)-2-[(3*aR*,9*R*,9*bR*)-4-*Fenil*-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonil]ciclohexil)amino]carbonil]-beta-alaninamida

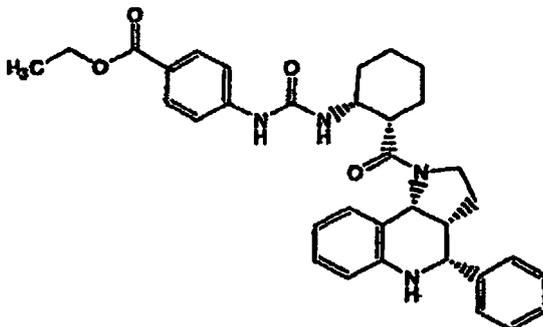


El compuesto (0,171 g, 0,348 mmol) sintetizado en el Ejemplo 157, cloruro de amonio (0,0261 g, 0,488 mmol), trietilamina (0,0685 ml, 0,488 mmol) y cianofosfonato de dietilo (0,07 ml, 0,418 mmol) se agitaron en DMF (5 ml) con refrigeración con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice básico (30 g) eluyendo con acetato de etilo-metanol (1:0-4:1, v/v) para dar el compuesto del título (0,117 g, 69%) en una forma amorfa a partir de la fracción objeto.

LC/MS (ESI) m/z: 490 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 159

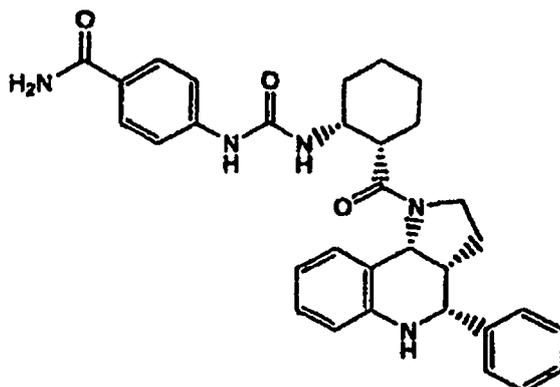
4-([[(1*R*,2*S*)-2-[(3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-*fenil*-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonil]ciclohexil)amino]carbonil]amino)benzoato de etilo



LC/MS (ESI) m/z: 567 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 160

4-([[(1*R*,2*S*)-2-[(3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-*Fenil*-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonil]ciclohexil)amino]carbonil]amino)benzamida



## ES 2 318 483 T3

De la misma manera que en el Ejemplo 157 y el Ejemplo 158 y usando el compuesto sintetizado en el Ejemplo 159, se sintetizó el compuesto del título.

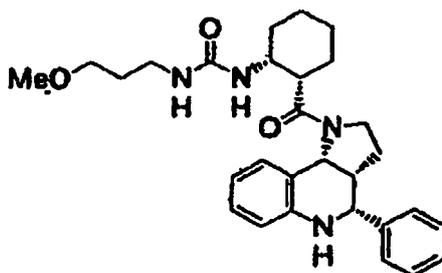
LC/MS (ESI) m/z: 538 (MH<sup>+</sup>).

5

### Ejemplo 161

10 *N*-(3-Metoxipropil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*]-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)urea

15



20

25

30

35

El compuesto (0,209 g, 0,467 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23, 1,1-carbonildiimidazol (0,151 g, 0,934 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,49 mmol) se agitaron en DMF (5 ml) con refrigeración con hielo durante 1 h. Se añadieron 3-Metoxipropilamina (0,143 ml, 1,4 mmol) y trietilamina (0,196 ml, 1,4 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con acetato de etilo-metanol (1:0-4:1, v/v) para dar el compuesto del título (0,226 g, 99%) en una forma amorfa a partir de la fracción objeto.

LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH<sup>+</sup>).

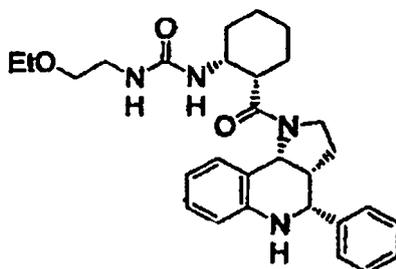
Los siguientes compuestos del Ejemplo 162 - Ejemplo 174 se sintetizaron usando las aminas correspondientes de la misma manera que en el Ejemplo 161.

40

### Ejemplo 162

45 *N*-(2-Etoxi)etil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*]-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)urea

50



55

LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH<sup>+</sup>).

60

65

ES 2 318 483 T3

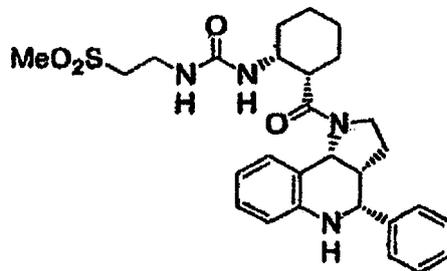
Ejemplo 163

*N*-[2-(Metilsulfonil)etil]-*N'*-((1*R*,2*S*)-2'[[*(3aR,4R,9bR)*-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

5

10

15



20

LC/MS (ESI) *m/z*: 525 (MH<sup>+</sup>).

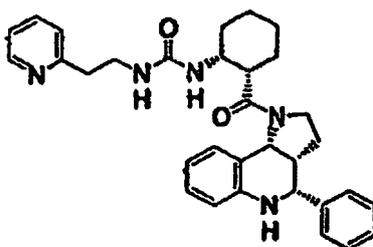
Ejemplo 164

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-Fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-*N'*-(2-piridin-2-iletíl)urea

25

30

35



40

LC/MS (ESI) *m/z*: 524 (MH<sup>+</sup>).

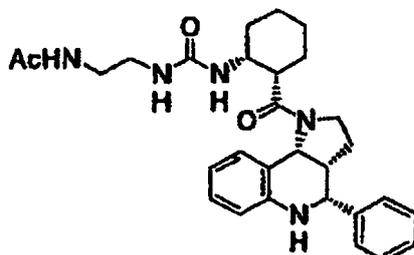
Ejemplo 165

*N''*[2-[[[(1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-Fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)amino]carbonil]amino)etil]acetamida

45

50

55



60

LC/MS (ESI) *m/z*: 504 (MH<sup>+</sup>).

65

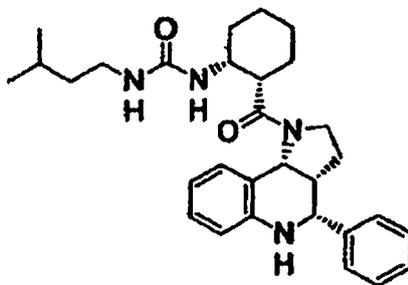
## Ejemplo 166

*N*-(3-Metilbutil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*]-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

5

10

15

20 LC/MS (ESI) m/z: 489(MH<sup>+</sup>).

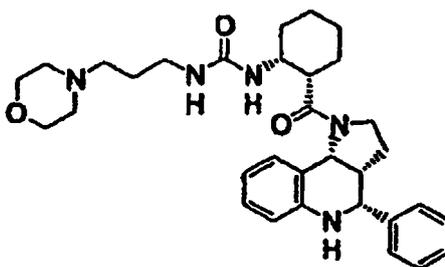
## Ejemplo 167

*N*-(3-Morfolin-4-ilpropil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*]-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

25

30

35

40 LC/MS (ESI) m/z: 546 (MH<sup>+</sup>).

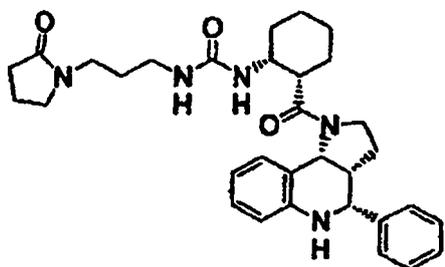
## Ejemplo 168

*N*-[3-(2-Oxopirrolidin-1-il)propil]-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*]-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

45

50

55



60

LC/MS (ESI) m/z: 544 (MH<sup>+</sup>).

65

ES 2 318 483 T3

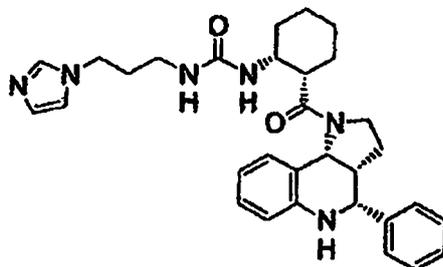
Ejemplo 169

N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-N'-((1R,2S)-2-[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea

5

10

15



20

LC/MS (ESI) m/z: 527 (MH<sup>+</sup>).

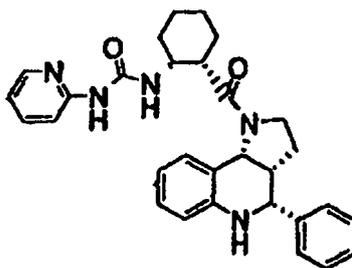
Ejemplo 170

N-((1R,2S)-2-[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-N'-piridin-2-ilurea

25

30

35



40

LC/MS (ESI) m/z: 496 (MH<sup>+</sup>).

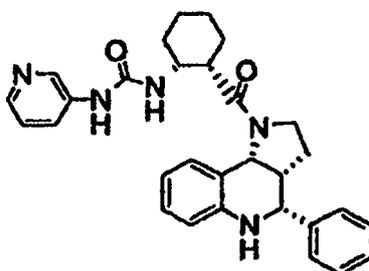
Ejemplo 171

N-((1R,2S)-2-[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-N'-piridin-3-ilurea

45

50

55



60

LC/MS (ESI) m/z: 496 (MH<sup>+</sup>).

65

## Ejemplo 172

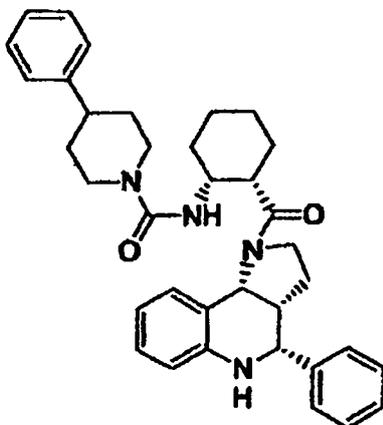
4-Fenil-N-((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il) carbonil)ciclohexil)piperidina-1-carboxamida

5

10

15

20



LC/MS (ESI) m/z: 563 (MH<sup>+</sup>).

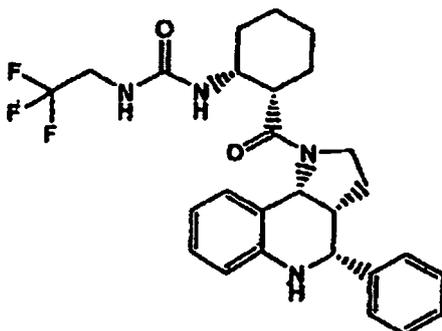
## 25 Ejemplo 173

N-((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il) carbonil)ciclohexil)-N'-(2,2,2-trifluoroetil)urea

30

35

40



LC/MS (ESI) m/z: 501 (MH<sup>+</sup>).

45

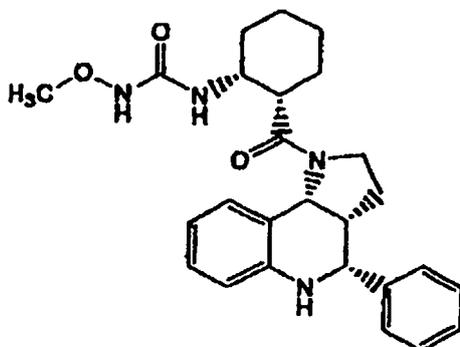
## Ejemplo 174

N-Metoxi-N'-((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il) carbonil)ciclohexil)urea

50

55

60



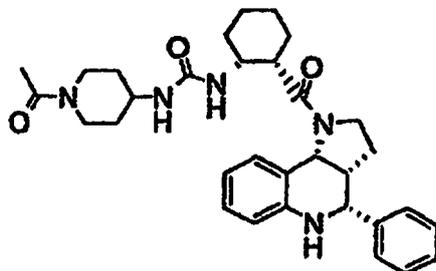
65

LC/MS (ESI) m/z: 449 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo 175

*N*-(1-Acetilpiperidin-4-il)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

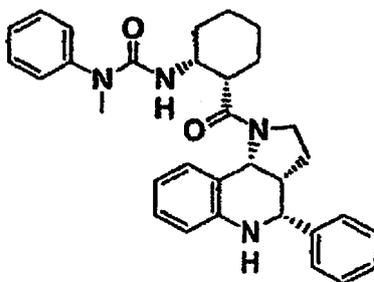


Se agitaron ácido *N*-acetilsonipecotínico (0,343 g, 2,01 mmol), trietilamina (0,282 ml, 2,01 mmol) y difenilfosforilazida (0,432 ml, 2,01 mmol) en tolueno (10 ml) a 80°C durante 2 h. Esta mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota a una suspensión del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23 (0,18 g, 0,402 mmol) y trietilamina (0,169 ml, 1,21 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 21 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con acetato de etilo-metanol (1:0-7:3, v/v) para dar el compuesto del título (0,192 g, 88%) en una forma amorfa a partir de la fracción objeto.

LC/MS (ESI) *m/z*: 544 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 176

*N*-Metil-*N*-fenil-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea



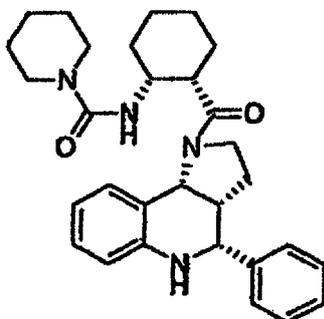
El compuesto (0,134 g, 0,299 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23, trietilamina (0,135 ml, 0,963 mmol) y cloruro de *N*-metil-*N*-fenilcarbamoilo (0,056 g, 0,33 mmol) se agitaron en diclorometano (5 ml) durante 24 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (7:3-1:4, v/v) para dar el compuesto del título (0,139 g, 91%) en una forma amorfa a partir de la fracción objeto.

LC/MS (ESI) *m/z*: 509 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 177

*N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)piperidina-1-carboxamida*

5



10

15

20

25

30

A una mezcla del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23 (0,135 g, 0,3 mmol), acetato de etilo (10 ml) y una solución acuosa al 10% de carbonato sódico (5 ml) se le añadió cloruro de piperidina-1-carbonilo (0,089 g, 0,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadieron trietilamina (0,084 ml, 0,6 mmol) y cloruro de piperidina-1-carbonilo (0,044 g, 0,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución acuosa al 10% de carbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (7:3-0:1, v/v) para dar el compuesto del título (0,125 g, 86%) en una forma amorfa a partir de la fracción objeto.

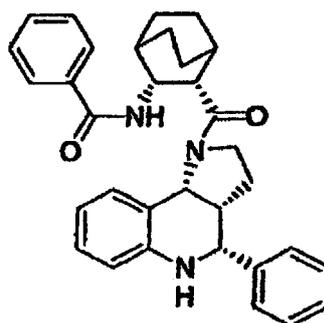
LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH<sup>+</sup>).

35

## Ejemplo 178

*N-((2R,3S)-3-[[3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]bicyclo[2.2.2]oct-2-il)benzamida*

40



45

50

55 y

60

65

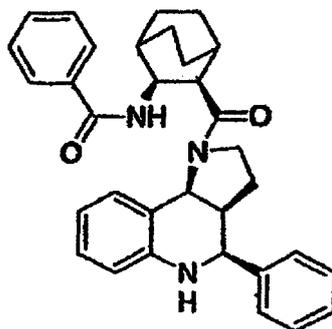
ES 2 318 483 T3

*N-((2S,3R)-3-[(3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)biciclo[2.2.2]oct-2-il)benzamida*

5

10

15



y

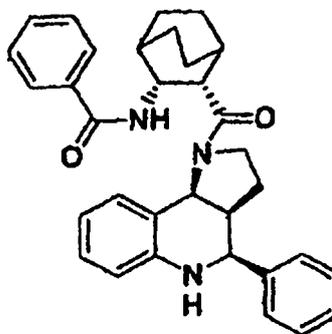
20

*N-((2R,3S)-3-[(3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)biciclo[2.2.2]oct-2-il)benzamida*

25

30

35



y

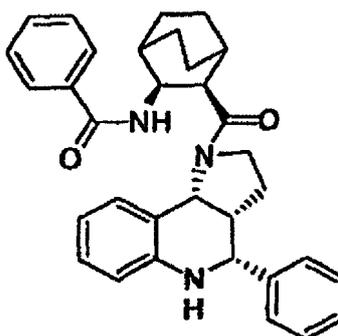
40

*N-((2S,3R)-3-[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)biciclo[2.2.2]oct-2-il)benzamida*

45

50

55



60

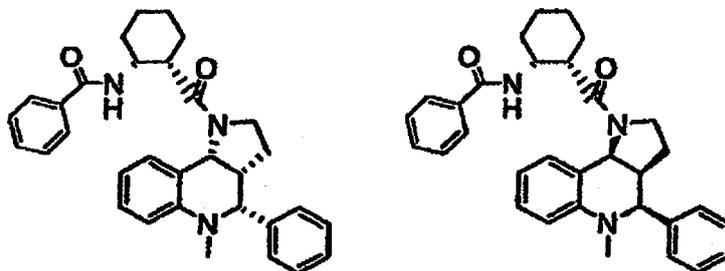
65

A una solución del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23 (200 mg, 0,42 mmol) y cloruro de benzoílo (65 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió gota a gota trietilamina (140 mg, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice básico (5 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (6:1-1:1, v/v) para dar una mezcla del compuesto del título (170 mg, 80%) en una forma amorfa. La mezcla se sometió a cromatografía líquida de alta resolución usando una columna ópticamente activa y se obtuvo el compuesto (2R,3S,3aR,9R,9bR) (61 mg) en una forma amorfa a partir de la primera fracción eluida, se obtuvo el compuesto (2S,3R,3aS,4S,9bS) (62 mg) en una forma amorfa a partir de la segunda fracción eluida, se obtuvo el compuesto (2R,3S,3aS,4S,9bS) (12 mg) en una forma amorfa a partir de la tercera fracción eluida y se obtuvo el compuesto (2S,3R,3aR,4R,9bR) (10 mg) en una forma amorfa a partir de la cuarta fracción eluida.

## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo 179

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[(3*aR*\*,4*R*\*,9*bR*\*)-(5-Metil-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)carbonil]ciclohexil)benzamida



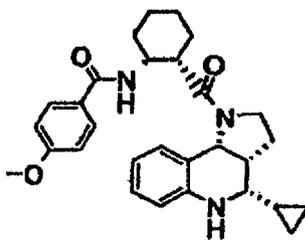
Una mezcla de 5-metil-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina (130 mg, 0,48 mmol), ácido (1*S*,2*R*)-2-(benzoilamino)ciclohexanocarboxílico (131 mg, 0,53 mmol), WSC (116 mg, 0,61 mmol), HOBt (97 mg, 0,63 mmol), acetonitrilo (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (150 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (4:1-1: 1, v/v) para dar el compuesto del título (200 mg, 84%) en una forma amorfa.

LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando los compuestos mostrados en la Tabla 3, los ácidos carboxílicos sintetizados en los Ejemplos de Referencia y similares, de la misma manera que en el Ejemplo 179, a menos que se indique otra cosa.

### Ejemplo 180

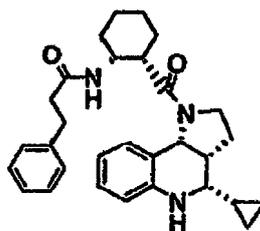
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[(3*aR*,4*S*,9*bR*)-4-Ciclopropil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-4-metoxibenzamida



LC/MS (ESI) m/z: 474 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 181

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[(3*aR*,4*S*,9*bR*)-4-Ciclopropil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-3-fenilpropanamida



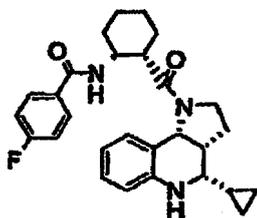
LC/MS (ESI) m/z: 472 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 182

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4S,9bR)-4-Ciclopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-4-fluorobenzamida*

5

10



15

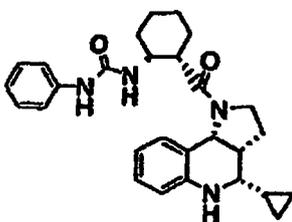
LC/MS (ESI) m/z: 462 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 183

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4S,9bR)-4-Ciclopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-N'-fenilurea*

20

25



30

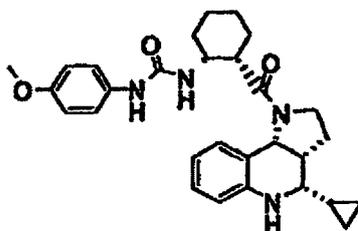
LC/MS (ESI) m/z: 459 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 184

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4S,9bR)-4-Ciclopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-N'-(4-metoxifenil)urea*

35

40



45

LC/MS (ESI) m/z: 489 (MH<sup>+</sup>).

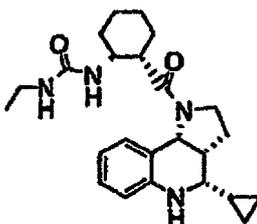
50

## Ejemplo 185

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4S,9bR)-4-Ciclopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-N'-etilurea*

55

60



65

LC/MS (ESI) m/z: 411 (MH<sup>+</sup>).

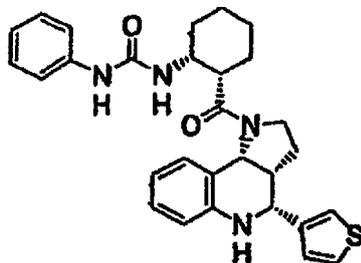
## Ejemplo 186

*N-Fenil-N'-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil)urea*

5

10

15



20

LC/MS (ESI) m/z: 501 (MH<sup>+</sup>).

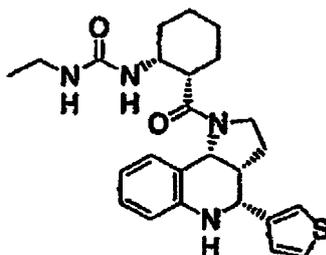
## Ejemplo 187

*N-Etil-N'-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil)urea*

25

30

35



40

LC/MS (ESI) m/z: 453 (MH<sup>+</sup>).

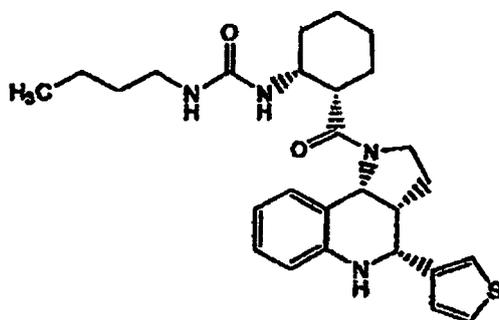
## Ejemplo 188

*N-Butil-N'-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil)urea*

45

50

55



60

LC/MS (ESI) m/z: 481 (MH<sup>+</sup>).

65

ES 2 318 483 T3

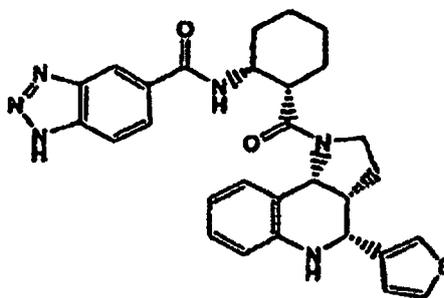
Ejemplo 189

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(3-Tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida*

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 527 (MH<sup>+</sup>).

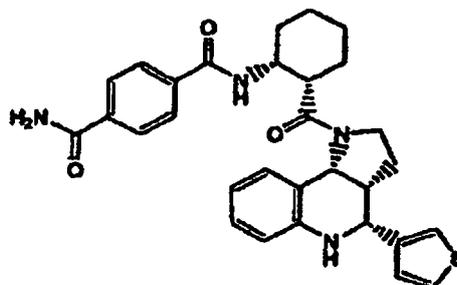
20 Ejemplo 190

*N-((1R,2S)-2-(3aR,4R,9bR)-4-(3-Tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)tereftalamida*

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 529 (MH<sup>+</sup>).

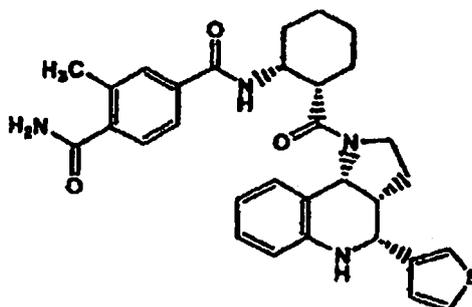
40 Ejemplo 191

*2-Metil-N<sup>1</sup>-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)tereftalamida*

45

50

55



LC/MS (ESI) m/z: 543 (MH<sup>+</sup>).

60

65

ES 2 318 483 T3

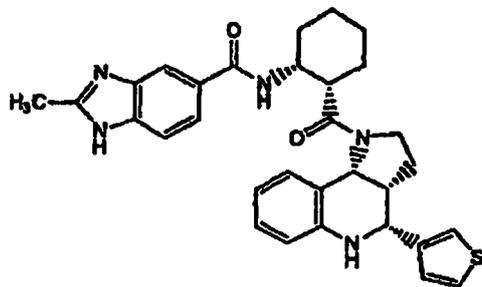
Ejemplo 192

2-Metil-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

5

10

15



20 LC/MS (ESI) m/z: 540 (MH<sup>+</sup>).

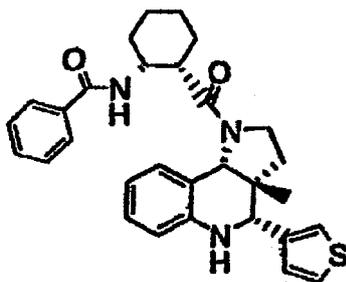
Ejemplo 193

N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-3a-Metil-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida

25

30

35



40 LC/MS (ESI) m/z: 500 (MH<sup>+</sup>).

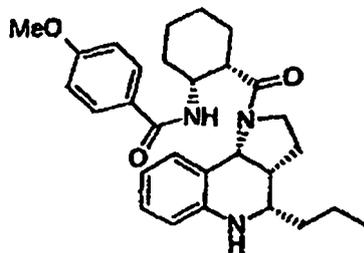
Ejemplo 194

4-Metoxi-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida

45

50

55



60 LC/MS (ESI) m/z: 476 (MH<sup>+</sup>).

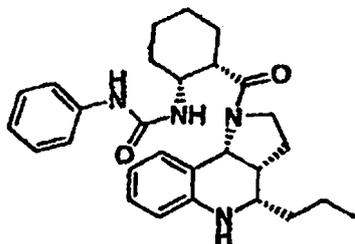
65

## Ejemplo 195

*N*-Fenil-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4S,9bR)*-4-propil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

5

10



15

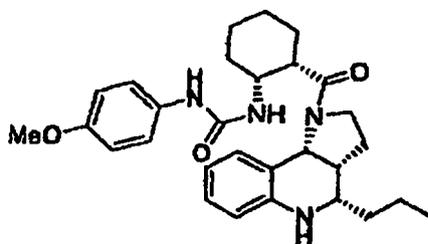
LC/MS (ESI) m/z: 461 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 196

*N*-(4-Metoxifenil)-*N'*-((1*R*,3*S*)-2-[[*(3aR,4S,9bR)*-4-propil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

25

30



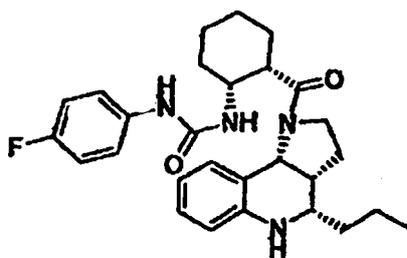
LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 197

*N*-(4-Fluorofenil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4S,9bR)*-4-propil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

40

45



50

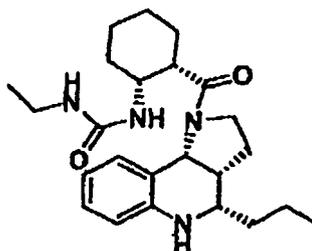
LC/MS (ESI) m/z: 479 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 198

*N*-Etil-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4S,9bR)*-4-propil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

60

65

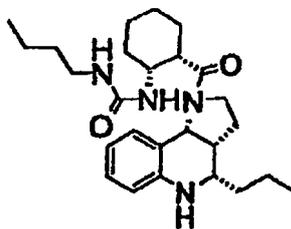


LC/MS (ESI) m/z: 413 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 199

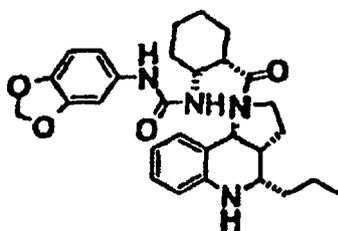
*N*-Butil-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4S,9bR)*]-4-propil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea



LC/MS (ESI) *m/z*: 441 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 200

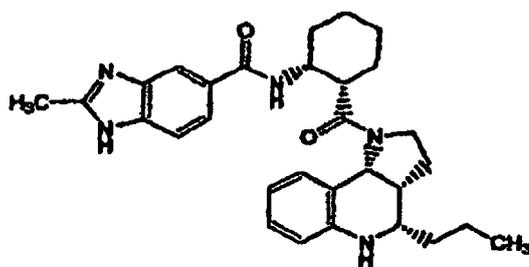
*N*-1,3-Benzodioxol-5-il-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4S,9bR)*]-4-propil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea



LC/MS (ESI) *m/z*: 505 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 201

2-Metil-*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4S,9bR)*]-4-propil-2,3,3*a*,8,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo(3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



A una suspensión de hidrocloreto de (1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*]-4-(propil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo [3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexanoamina (203 mg, 0,490 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron ácido 2-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (86,2 mg, 0,490 mmol), trietilamina (0,206 ml, 1,47 mmol) y DEPC (0,0812 ml, 0,490 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-metanol (1:0-9:1) para dar el compuesto del título (115 mg, 47%) en una forma amorfa.

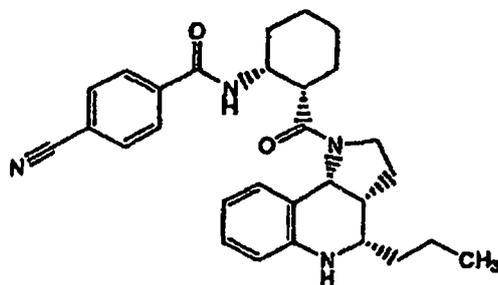
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94 (3H, t, J = 6, 6 Hz), 1,20-2,11 (14H, m), 2,25-2,37 (1H, m), 2,97-2,66 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,95-3,04 (1H, m), 3,38-3,67 (3H, m), 4,31-3,42 (1H, m), 5,57 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 8,1, 0,9 Hz), 6,63-6,70 (1H, m), 6,98-7,04 (1H, m), 7,40-7,72 (3H, m), 8,06 (1H, s a).

LC/MS (ESI) *m/z*: 500 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 202

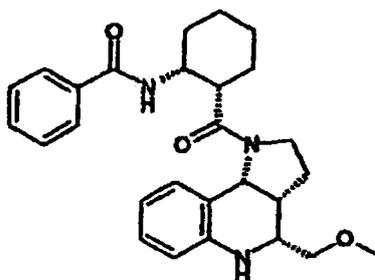
4-Ciano-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil)benzamida



LC/MS (ESI) m/z: 471 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 203

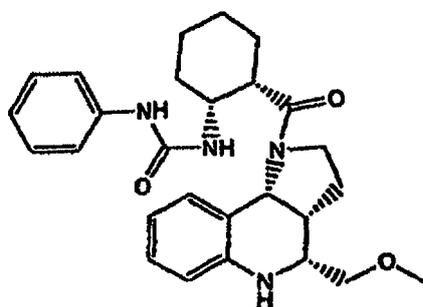
N-((1R)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil)benzamida



LC/MS (ESI) m/z: 448 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 204

N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil)-N'-fenilurea

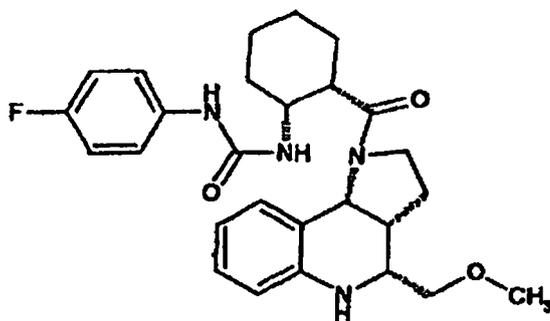


LC/MS (ESI) m/z: 463 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 205

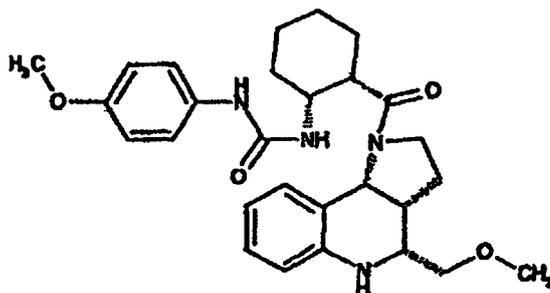
*N*-(4-Fluorofenil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea



LC/MS (ESI) *m/z*: 481 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 206

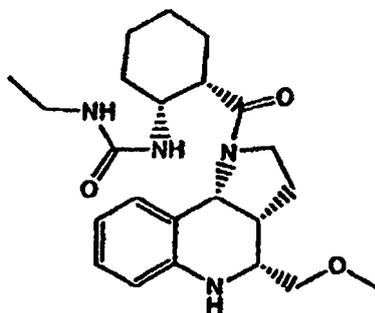
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-*N'*-(4-metoxifenil)urea



LC/MS (ESI) *m/z*: 493 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 207

*N*-Etil-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-{metoximetil}-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea



LC/MS (ESI) *m/z*: 415 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

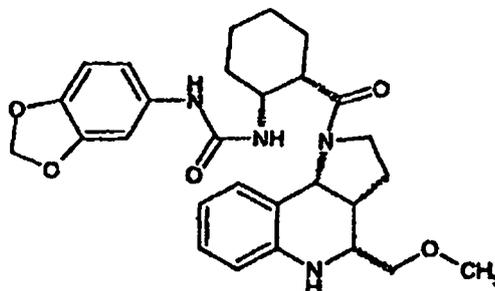
Ejemplo 208

*N*-1,3-Benzodioxol-5-il-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[(3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea

5

10

15



LC/MS (ESI) *m/z*: 507 (MH<sup>+</sup>).

20

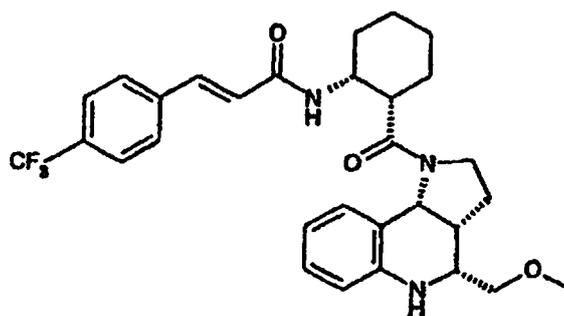
Ejemplo 209

(2*E*)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-[(3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]acrilamida

25

30

35



40

LC/MS (ESI) *m/z*: 542 (MH<sup>+</sup>).

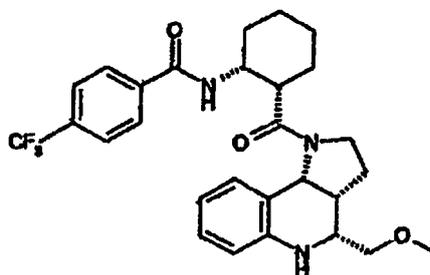
Ejemplo 210

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[(3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-4-(trifluorometil)benzamida

45

50

55



LC/MS (ESI) *m/z*: 516 (MH<sup>+</sup>).

60

65

# ES 2 318 483 T3

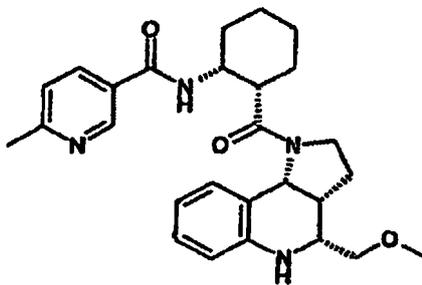
## Ejemplo 211

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)-6-metilnicotinamida*

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 463 (MH<sup>+</sup>).

20

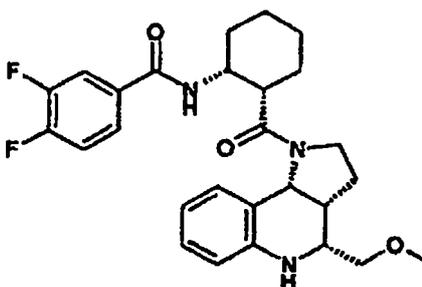
## Ejemplo 212

*3,4-Difluoro-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida*

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 463 (MH<sup>+</sup>).

40

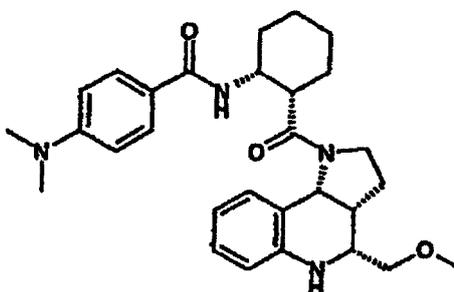
## Ejemplo 213

*4-(Dimetilamino)-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida*

45

50

55



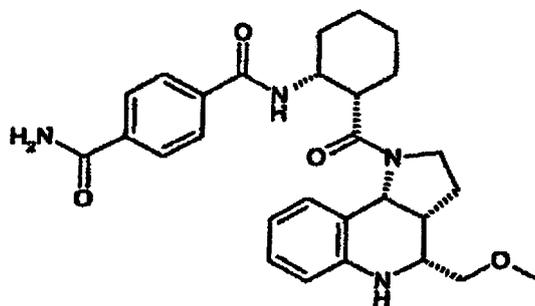
LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH<sup>+</sup>).

60

65

## Ejemplo 214

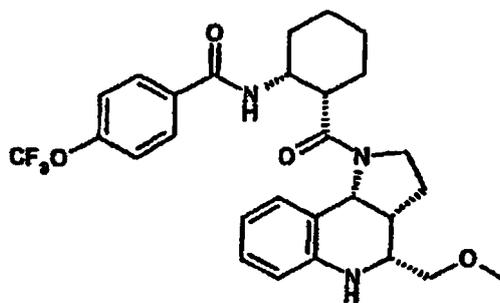
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)tereftalamida



LC/MS (ESI) *m/z*: 491 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 215

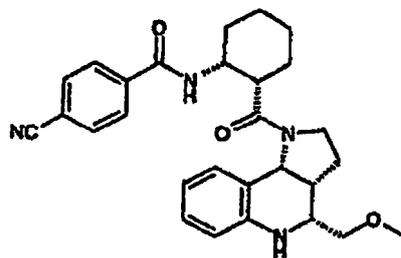
*N*-((1*R*,2*S*)-2*H*[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)-4-(trifluorometoxi)benzamida



LC/MS (ESI) *m/z*: 532 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 216

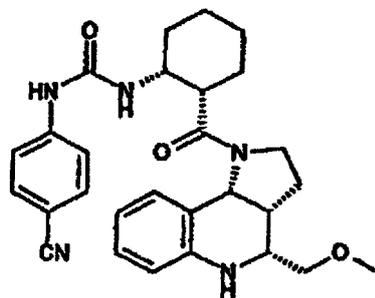
4-Ciano-*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)benzamida



LC/MS (ESI) *m/z*: 473 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 217

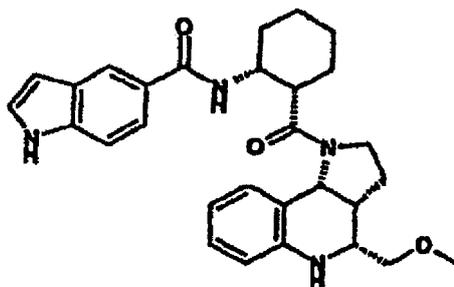
*N*-((Cianofenil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea



LC/MS (ESI) *m/z*: 488 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 218

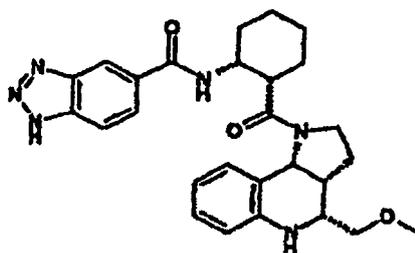
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-1*H*-indolo-5-carboxamida



LC/MS (ESI) *m/z*: 487 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 219

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida



A una solución (5 ml) de hidrocloreto de (1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,9R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexanoamina (200 mg, 0,480 mmol) en THF se le añadieron trietilamina (0,199 ml, 1,44 mmol), ácido 1*H*-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico (78,3 mg, 0,480 mmol) y DEPC (0,079 ml, 0,528 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo (1:1-1:9) para dar el compuesto del título (187 mg, 80%) en una forma amorfa.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,86-0,88 (1H, m), 1-26 (1H, m), 1,43-1,96 (10H, m), 2,08-2,21 (2H, m), 2,41 (1H, m), 2,95 (1H, m), 3,37-3,48 (3H, m), 3,58-3,76 (3H, m), 4,57 (1H, m), 5,66 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,53 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 7,6,7,7 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 7,3,7,6 Hz), 7,31-7,34 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,17 (1H, s).

LC/MS (ESI) *m/z*: 489 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

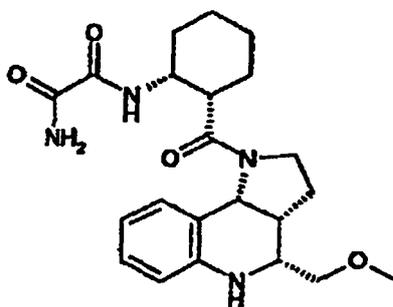
Ejemplo 220

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)etanodiamida*

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 415 (MH<sup>+</sup>).

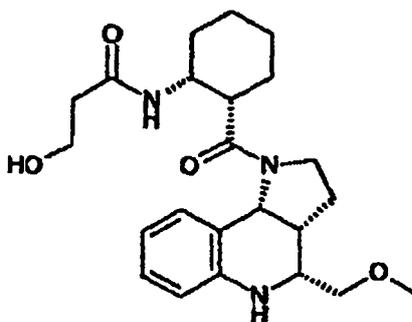
20 Ejemplo 221

*3-Hidroxi-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)propanamida*

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 416 (MH<sup>+</sup>).

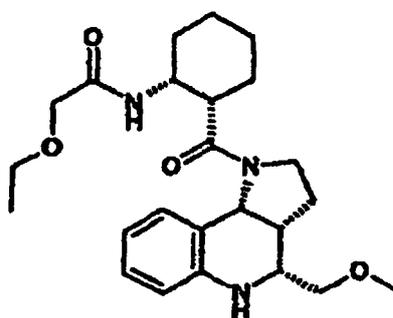
40 Ejemplo 222

*2-Etoxi-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-{metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)acetamida*

45

50

55



LC/MS (ESI) m/z: 430 (MH<sup>+</sup>).

60

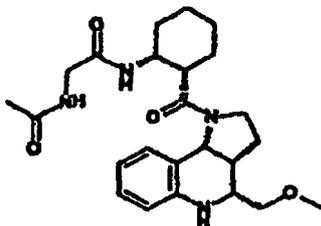
65

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 223

*N*<sup>2</sup>-Acetil-*N*'-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo(3,2-*c*]quinolin-1-il] carbonil)ciclohexil)glicinamida

5



10

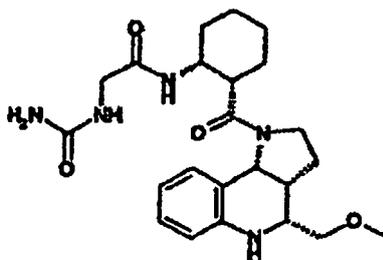
15

LC/MS (ESI) m/z: 443 (MH<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 224

*N*<sup>2</sup>-(Aminocarbonil)-*N*'-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo(3,2-*c*] quinolin-1-il] carbonil)ciclohexil)glicinamida

25



30

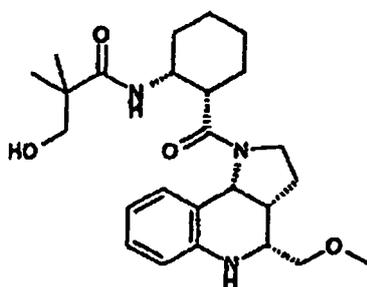
35

LC/MS (ESI) m/z: 444 (MH<sup>+</sup>).

40 Ejemplo 225

3-Hidroxi-2,2-dimetil-*N*'-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo(3,2-*c*]quinolin-1-il] carbonil)ciclohexil)propanamida

45



50

55

LC/MS (ESI) m/z: 444 (MH<sup>+</sup>).

60

65

ES 2 318 483 T3

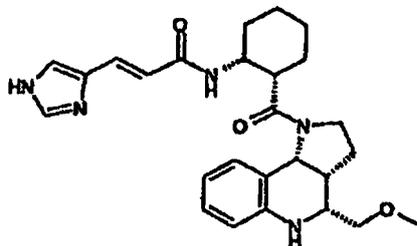
Ejemplo 226

(2E)-3-(1H-imidazol-4-il)-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]-quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)acrilamida

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 464 (MH<sup>+</sup>).

20

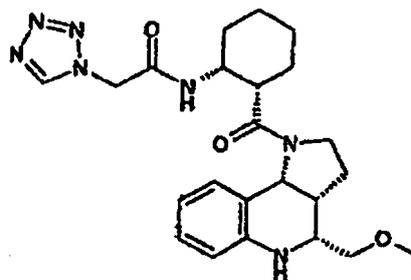
Ejemplo 227

N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3-,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida

25

30

35



40

LC/MS (ESI) m/z: 454 (MH<sup>+</sup>).

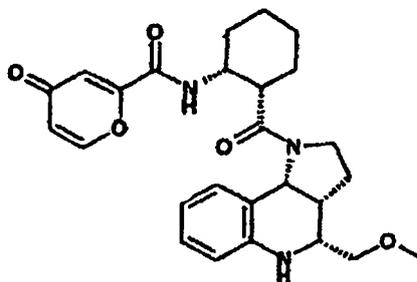
Ejemplo 228

N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-4-oxo-4H-pirano-2-carboxamida

45

50

55



60

LC/MS (ESI) m/z: 466 (MH<sup>+</sup>).

65

ES 2 318 483 T3

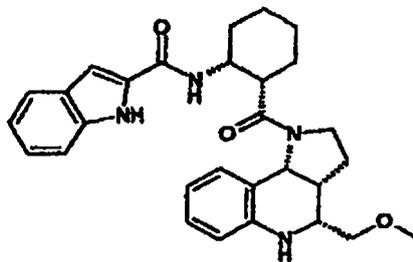
Ejemplo 229

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)-4H-indolo-2-carboxamida*

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH<sup>+</sup>).

20

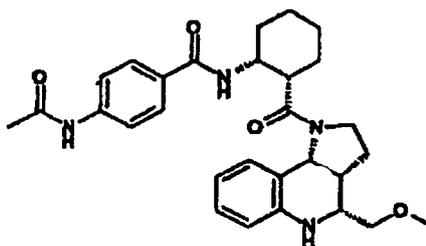
Ejemplo 230

*4-(Acetilamino)-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida*

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 505 (MH<sup>+</sup>).

40

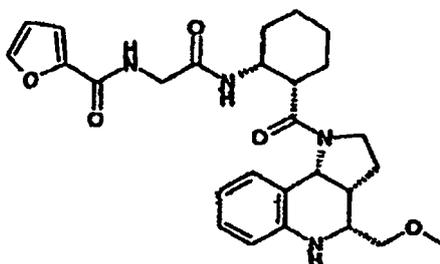
Ejemplo 231

*N-{2-[[[(1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)amino]-2-oxoetil]-2-furamida*

45

50

55



LC/MS (ESI) m/z: 495 (MH<sup>+</sup>).

60

65

ES 2 318 483 T3

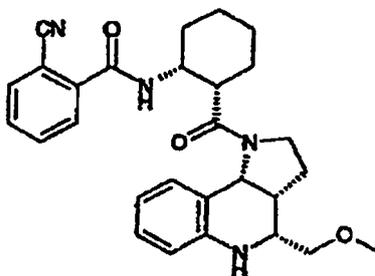
Ejemplo 232

2-Ciano-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

5

10

15



20

LC/MS (ESI) m/z: 473 (MH<sup>+</sup>).

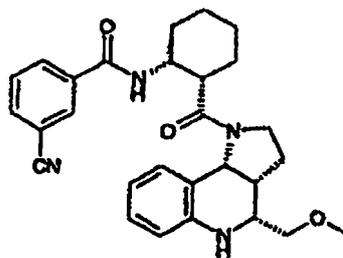
Ejemplo 233

3-Ciano-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

25

30

35



40

LC/MS (ESI) m/z: 473 (MH<sup>+</sup>).

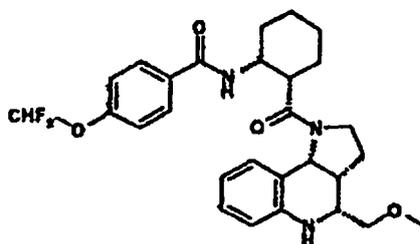
Ejemplo 234

4-(Difluorometoxi)-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

45

50

55



60

LC/MS (ESI) m/z: 514(MH<sup>+</sup>).

65

ES 2 318 483 T3

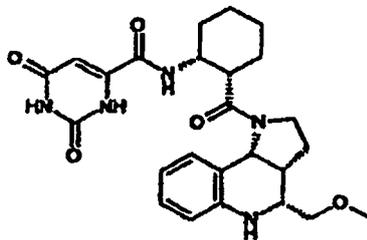
Ejemplo 235

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbo-  
nil]ciclohexil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxamida

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 481 (M).

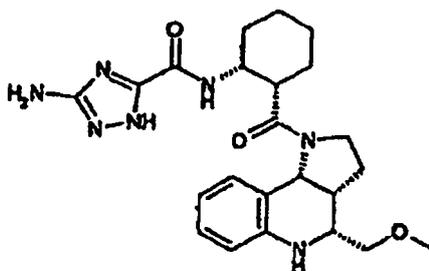
20 Ejemplo 236

*3*-Amino-*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]car-  
bonil]ciclohexil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 454 (MH<sup>+</sup>).

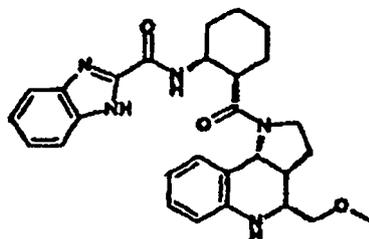
40 Ejemplo 237

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbo-  
nil]ciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-carboxamida

45

50

55



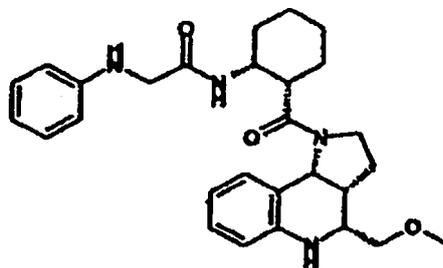
LC/MS (ESI) m/z: 488 (MH<sup>+</sup>).

60

65

## Ejemplo 238

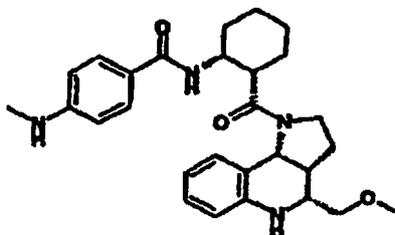
*N*<sup>1</sup>-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonil)ciclohexil)-*N*<sup>2</sup>-fenilglicinamida



LC/MS (ESI) *m/z*: 477 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 239

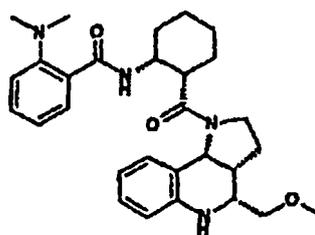
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonil)ciclohexil)-4-(metilamino)benzamida



LC/MS (ESI) *m/z*: 477 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 240

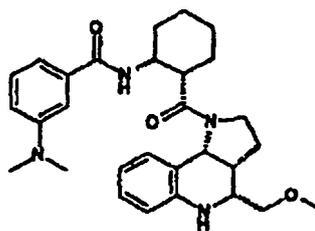
2-(Dimetilamino)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonil)ciclohexil)benzamida



LC/MS (ESI) *m/z*: 491 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 241

3-(Dimetilamino)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonil)ciclohexil)benzamida



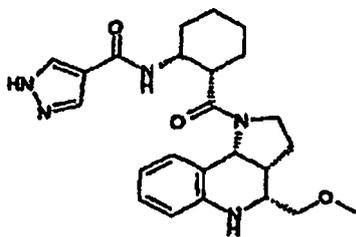
LC/MS (ESI) *m/z*: 491 (MH<sup>+</sup>).

# ES 2 318 483 T3

## Ejemplo 242

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida*

5



10

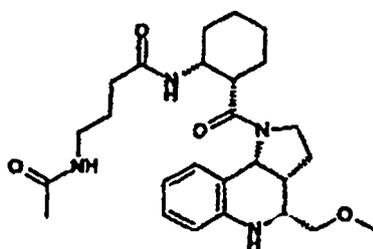
15

LC/MS (ESI) m/z: 438 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 243

*4-(Acetilamino)-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)butanamida*

20



25

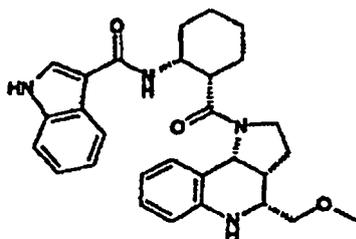
30

LC/MS (ESI) m/z: 471 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 244

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)-1H-indolo-3-carboxamida*

40



45

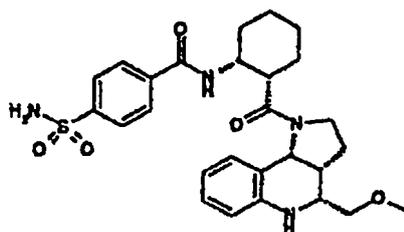
50

LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 245

*4-(Aminosulfonyl)-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida*

55



60

65

LC/MS (ESI) m/z: 527 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

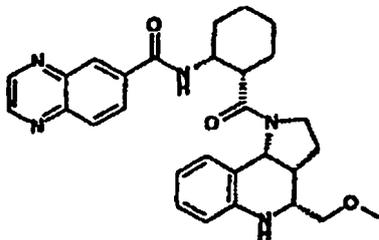
Ejemplo 246

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil]quinoxalina-6-carboxamida*

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 500 (MH<sup>+</sup>).

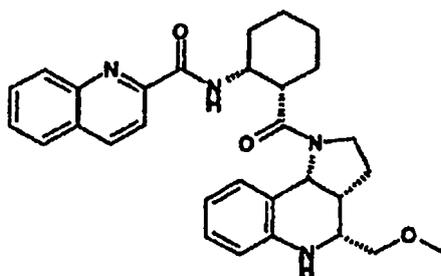
20 Ejemplo 247

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil]quinolina-2-carboxamida*

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 499 (MH<sup>+</sup>).

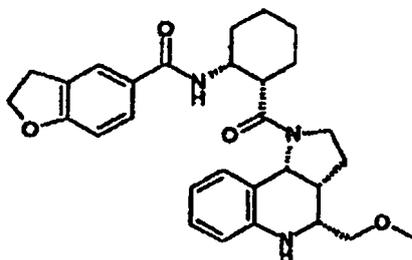
40 Ejemplo 248

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carboxamida*

45

50

55



LC/MS (ESI) m/z: 490 (MH<sup>+</sup>).

60

65

# ES 2 318 483 T3

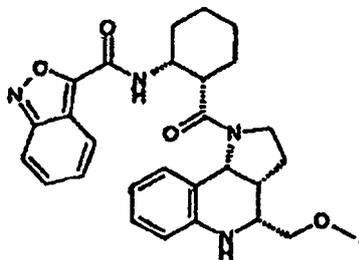
## Ejemplo 249

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)-2,1-bencisoxazolo-3-carboxamida*

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 489 (MH<sup>+</sup>).

20

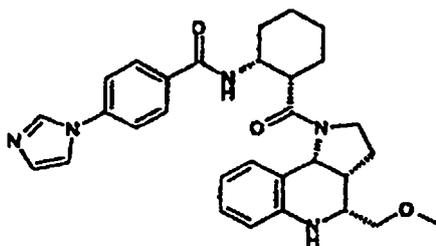
## Ejemplo 250

*4-(1H-imidazol-1-il)-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida*

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH<sup>+</sup>).

40

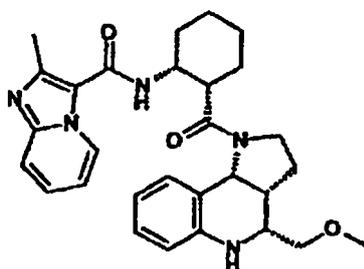
## Ejemplo 251

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida*

45

50

55



LC/MS (ESI) m/z: 502 (MH<sup>+</sup>).

60

65

ES 2 318 483 T3

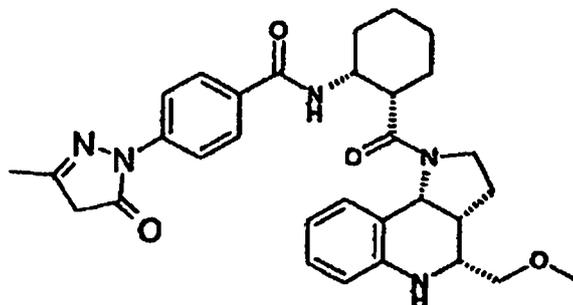
Ejemplo 252

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)-4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)benzamida

5

10

15



20

LC/MS (ESI) m/z: 544 (MH<sup>+</sup>).

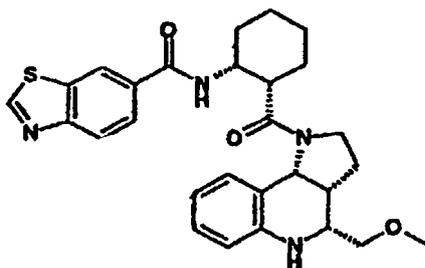
Ejemplo 253

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)-1,3-benzotiazol-6-carboxamida

25

30

35



40

LC/MS (ESI) m/z: 505 (MH<sup>+</sup>).

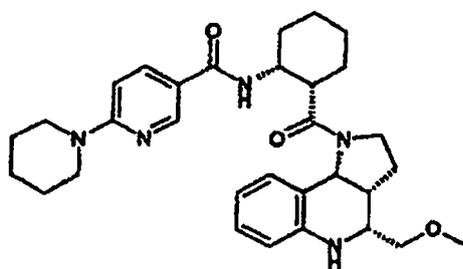
Ejemplo 254

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonyl)ciclohexil)-6-piperidin-1-ilnicotinamida

45

50

55



60

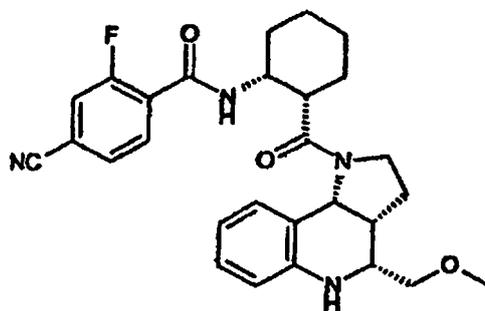
LC/MS (ESI) m/z: 532 (MH<sup>+</sup>).

65

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 255

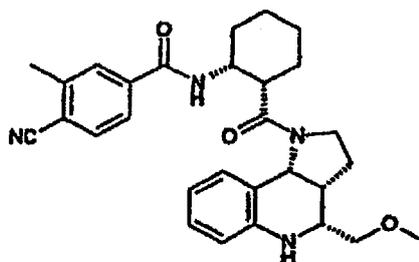
4-Ciano-2-fluoro-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]benzamida



LC/MS (ESI) m/z: 490 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 256

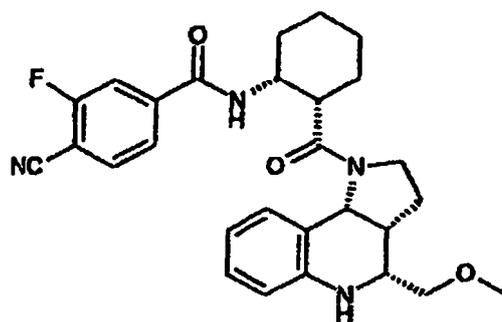
4-Ciano-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]-3-metilbenzamida



LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 257

4-Ciano-3-fluoro-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]benzamida

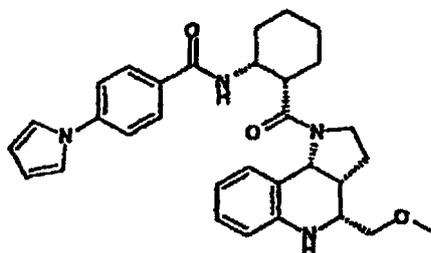


LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 258

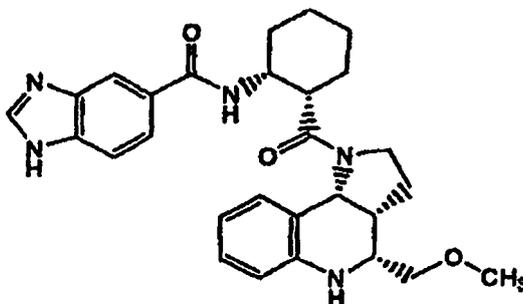
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[[(3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-4-(1*H*-pirrolo-1-il)benzamida



LC/MS (ESI) m/z: 513 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 259

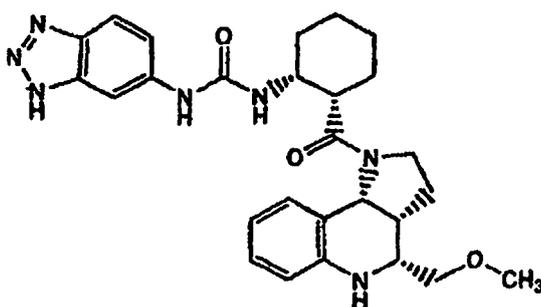
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[[(3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



LC/MS (ESI) m/z: 488 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 260

*N*-1*H*-1,2,3-Benzotriazol-6-il-*N*'-((1*R*,2*S*)-2-[[[(3*aR*,4*R*,9*bR*)-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea



LC/MS (ESI) m/z: 504 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

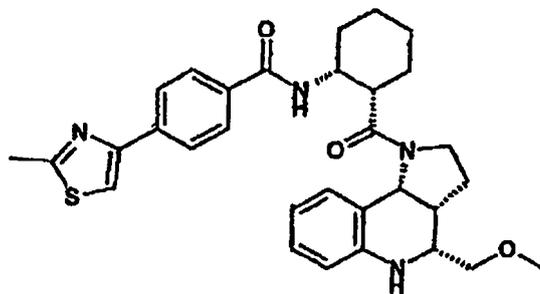
Ejemplo 261

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)benzamida*

5

10

15



20

LC/MS (ESI) m/z: 545 (MH<sup>+</sup>).

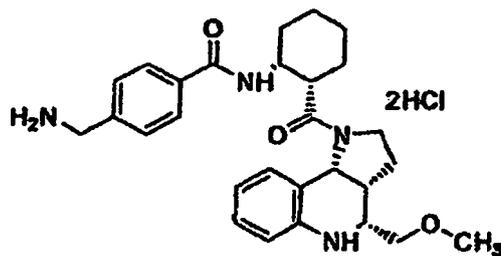
Ejemplo 262

*Dihidrocloruro de 4-(aminometil)-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida*

25

30

35



40

LC/MS (ESI) m/z: 477 (MH<sup>+</sup>).

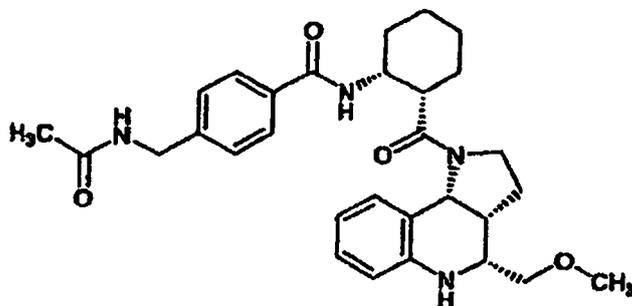
Ejemplo 263

*4-[(Acetilamino)metil]-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida*

45

50

55



60

LC/MS (ESI) m/z: 519 (MH<sup>+</sup>).

65

ES 2 318 483 T3

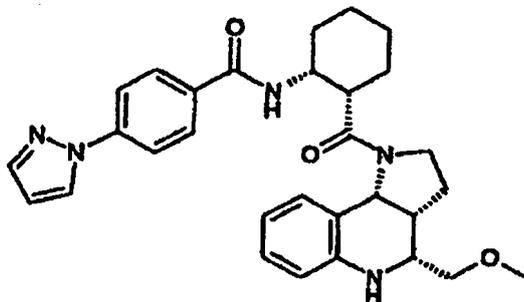
Ejemplo 264

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-4-(1H-pirazol-1-il)benzamida*

5

10

15



20

LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH<sup>+</sup>).

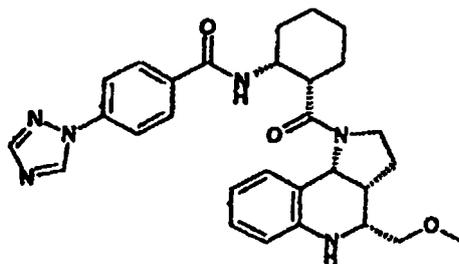
Ejemplo 265

*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida*

25

30

35



40

LC/MS (ESI) m/z: 515 (MH<sup>+</sup>).

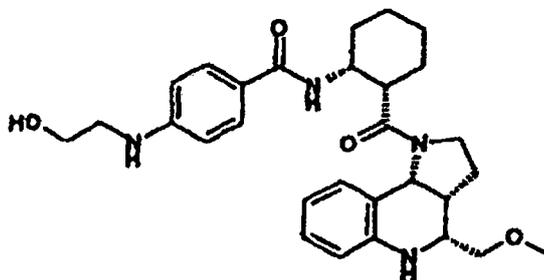
Ejemplo 266

*4-[(2-Hidroxi-etil)amino]-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida*

45

50

55



60

LC/MS (ESI) m/z: 507 (MH<sup>+</sup>).

65

ES 2 318 483 T3

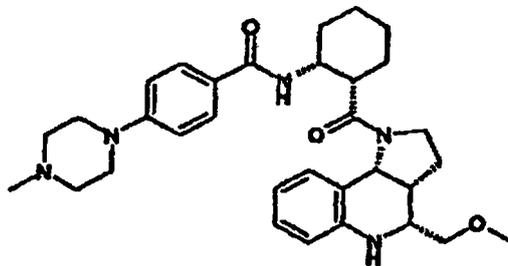
Ejemplo 267

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonyl]ciclohexil)-4-(4-metilpiperazin-1-*il*)benzamida

5

10

15



LC/MS (ESI) *m/z*: 546 (MH<sup>+</sup>).

20

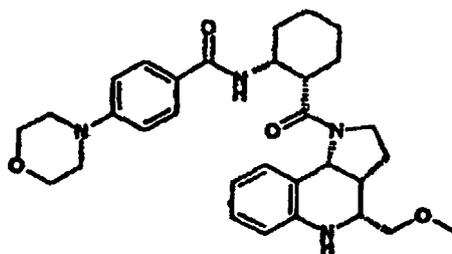
Ejemplo 268

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,9R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonyl]ciclohexil)-4-morfolin-4-benzamida

25

30

35



LC/MS (ESI) *m/z*: 533 (MH<sup>+</sup>).

40

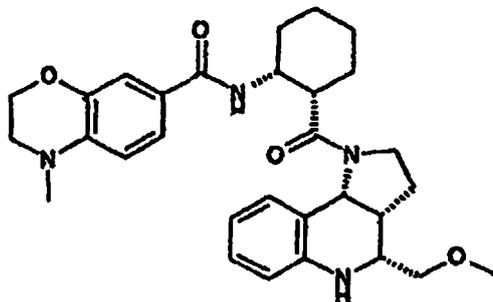
Ejemplo 269

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonyl]ciclohexil)-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-carboxamida

45

50

55



LC/MS (ESI) *m/z*: 519 (MH<sup>+</sup>).

60

65

ES 2 318 483 T3

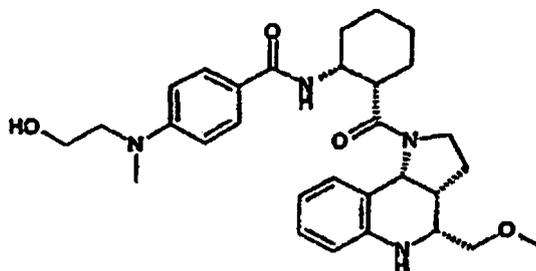
Ejemplo 270

4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-N-((1R,2S)-2-[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 521 (MH<sup>+</sup>).

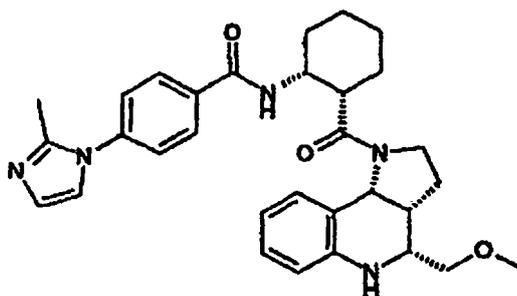
20 Ejemplo 271

N-((1R,2S)-2-[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 528 (MH<sup>+</sup>).

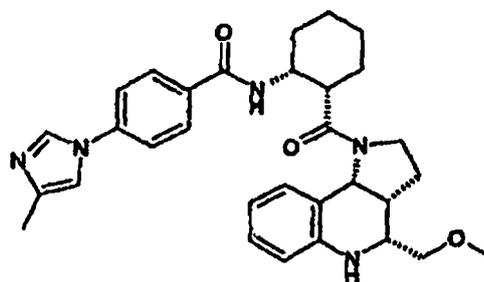
40 Ejemplo 272

N-((1R,2S)-2-[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida

45

50

55



LC/MS (ESI) m/z: 528 (MH<sup>+</sup>).

60

65

ES 2 318 483 T3

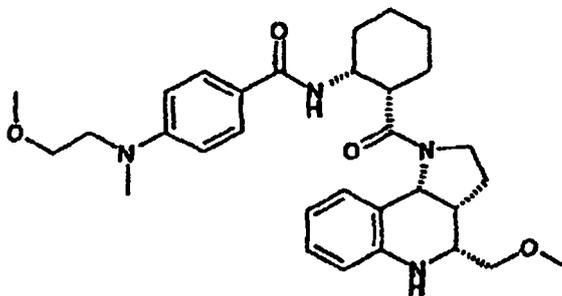
Ejemplo 273

4-[(2-Metoxietil)(metil)amino]-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]benzamida

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 535 (MH<sup>+</sup>).

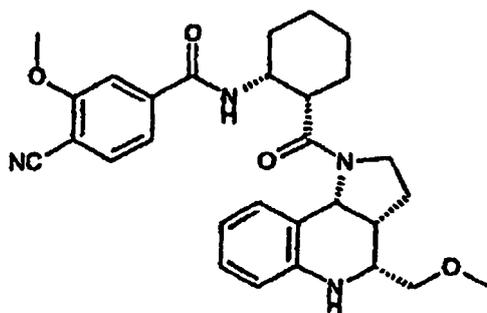
20 Ejemplo 274

4-Ciano-3-metoxi-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]benzamida

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 503 (MH<sup>+</sup>).

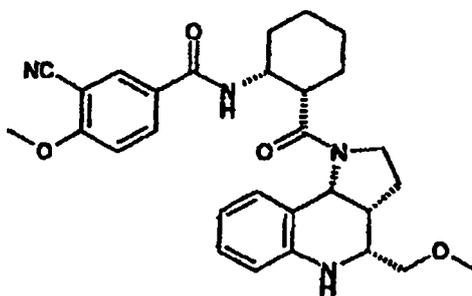
40 Ejemplo 275

3-Ciano-4-metoxi-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil]benzamida

45

50

55



LC/MS (ESI) m/z: 503 (MH<sup>+</sup>).

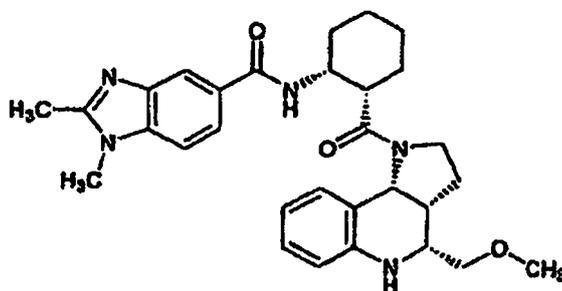
60

65

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 276

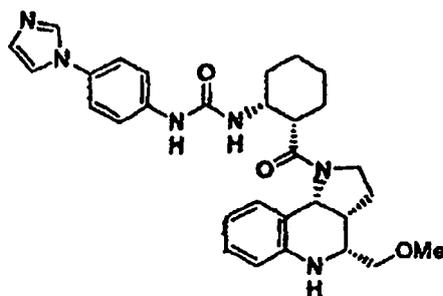
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-1,2-dimetil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



LC/MS (ESI) m/z: 516 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 277

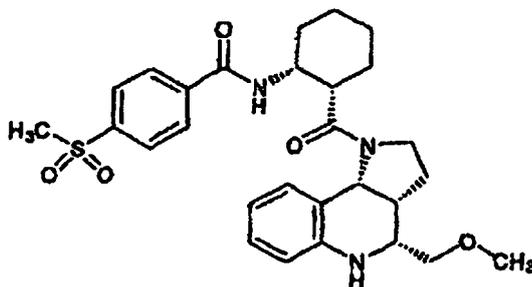
*N*-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea



LC/MS (ESI) m/z: 529 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 278

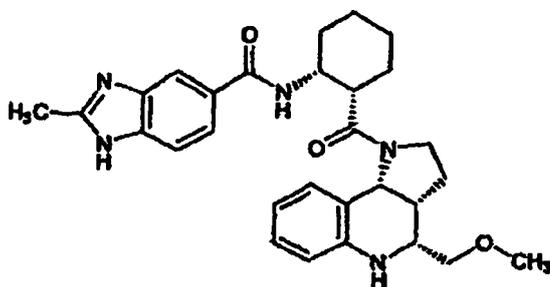
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-4-(metilsulfonyl)benzamida



LC/MS (ESI) m/z: 526 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 279

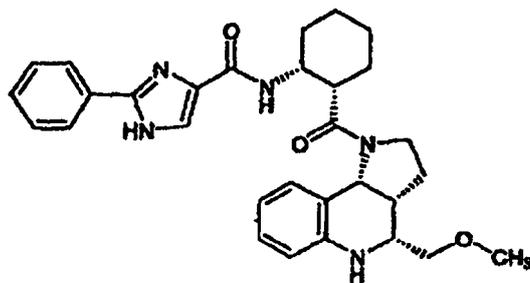
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*] carbonil]ciclohexil)-2-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



LC/MS (ESI) m/z: 502 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 280

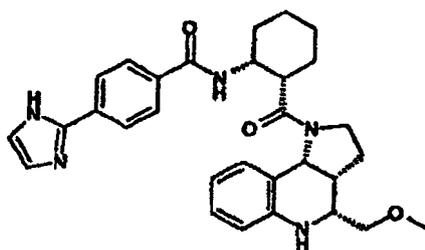
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*] carbonil]ciclohexil)-2-fenil-1*H*-imidazol-4-carboxamida



LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 281

4-(1*H*-imidazol-2-*il*)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*] carbonil]ciclohexil)benzamida



A una solución de hidrocloreto de (1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*] carbonil]ciclohexanoamina (200 mg, 0,480 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadieron trietilamina (0,199 ml, 1,44 mmol), ácido 4-(1*H*-imidazol-2-*il*)benzoico (99,0 mg, 0,529 mmol) y DEPC (0,079 ml, 0,529 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-metanol (1:0-4:1) para dar el compuesto del título (150 mg, 61%) en una forma amorfa.

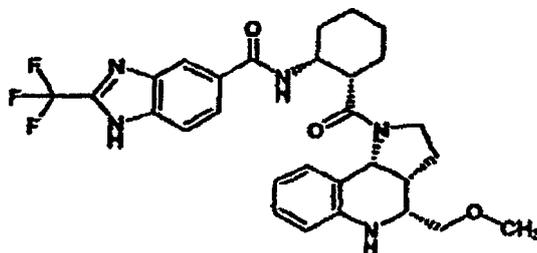
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25-2,50 (11H, m), 2,96-2,99 (1H, m), 3,34-3,42 (5H, m), 3,54-3,57 (2H, m), 3,70-3,72 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,30 (1H, m), 5,64 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,52 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,15-7,20 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,83-7,93 (4H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 282

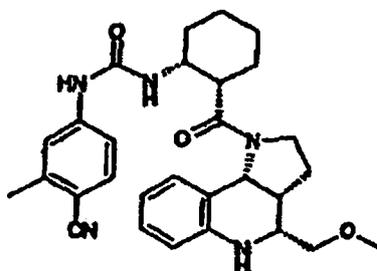
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



LC/MS (ESI) *m/z*: 556 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 283

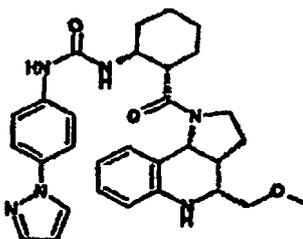
*N*-((4-Ciano-3-metilfenil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea



LC/MS (ESI) *m/z*: 502 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 284

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-*N'*-[4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]urea



A una suspensión de ácido 4-(1*H*-pirazol-1-il)benzoico (271 mg, 1,44 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadieron trietilamina (0,200 ml, 1,44 mmol) y difenilfosforilazida (0,310 ml, 1,44 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Esta mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a una solución de dihidrocloruro de (1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexanoamina (200 mg, 0,480 mmol) y trietilamina (0,200 ml, 1,44 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (5:5-0:1) para dar el compuesto del título (194 mg, 76%) en una forma amorfa.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,86-2,14 (7H, m), 2,28-2,32 (2H, m), 2,93 (1H, m), 3,32-3,40 (5H, m), 3,52-3,65 (3H, m), 3,81-3,93 (2H, m), 4,11-4,19 (2H, m), 5,57 (1H, d, *J* = 6,9 Hz), 6,07 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 6,41-6,44 (1H, m), 6,50 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 6,64 (1H, dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz), 7,01 (1H, dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz), 7,15-7,16 (1H, m), 7,39 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,51 (2H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,70 (1H, s), 7,79 (1H, s).

LC/MS (ESI) *m/z*: 529 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

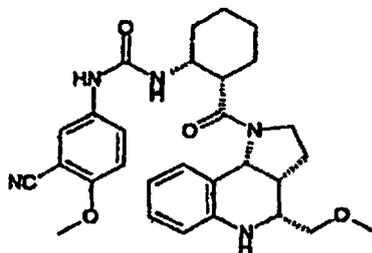
Ejemplo 285

*N*-(3-Ciano-4-metoxifenil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea

5

10

15



LC/MS (ESI) *m/z*: 518 (MH<sup>+</sup>).

20

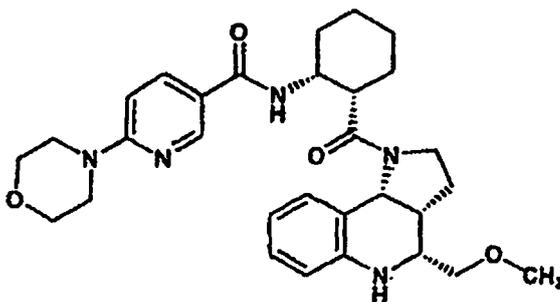
Ejemplo 286

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-6-morfolin-4-ilnicotinamida

25

30

35



40

LC/MS (ESI) *m/z*: 534 (MH<sup>+</sup>).

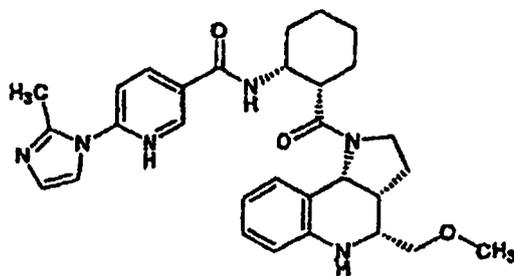
Ejemplo 287

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-6-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)nicotinamida

45

50

55



60

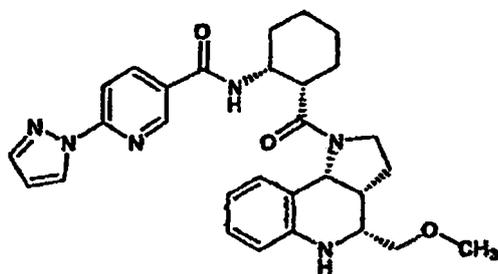
LC/MS (ESI) *m/z*: 529 (MH<sup>+</sup>).

65

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 288

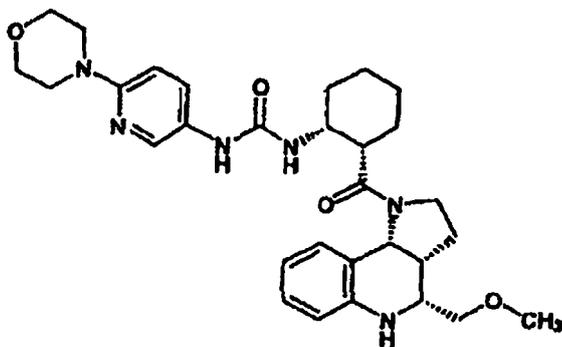
*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil)-6-(1H-pirazol-1-il)nicotinamida*



LC/MS (ESI) m/z: 515 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 289

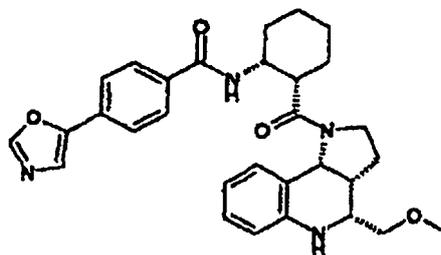
*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil)-N'-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)urea*



LC/MS (ESI) m/z: 549 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 290

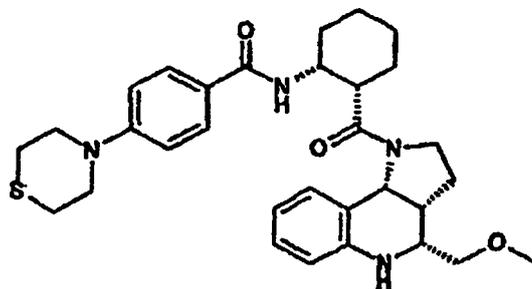
*N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonyl]ciclohexil)-4-(1,3-oxazol-5-il)benzamida*



LC/MS (ESI) m/z: 515 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 291

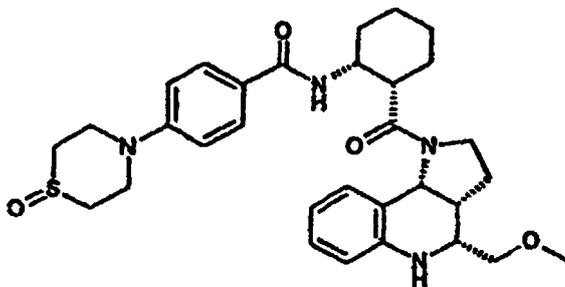
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonyl]ciclohexil)-4-tiomorfolin-4-ilbenzamida



LC/MS (ESI) *m/z*: 549 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 292

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(Metoximetil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonyl]ciclohexil)-4-(1-oxidotiomorfolin-4-il)benzamida



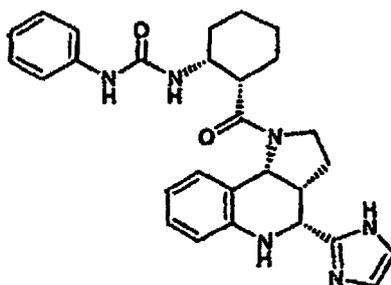
A una solución del compuesto del Ejemplo 291 (398 mg, 0,725 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se le añadió una solución acuosa (7 ml) de peroximonosulfato potásico (267 mg, 0,435 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (7:3-0:1) para dar el compuesto del título (191 mg, 47%) en forma de un aceite incoloro.

LC/MS (ESI) *m/z*: 565 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos del Ejemplo 293 - Ejemplo 310 se sintetizaron por amidación o ureación usando pivalato de [2-((3*aR*,4*R*,9*bR*)-1-[[*(1S,2R)*-2-aminociclohexil]carbonyl]-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-4-il-1*H*-imidazol-1-*il*]metilo y después retirada del grupo pivaloioximetilo de la misma manera que en el Ejemplo 81.

## Ejemplo 293

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(1*H*-Imidazol-2-*il*)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-*il*]carbonyl]ciclohexil)-*N'*-fenilurea



LC/MS (ESI) *m/z*: 485 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

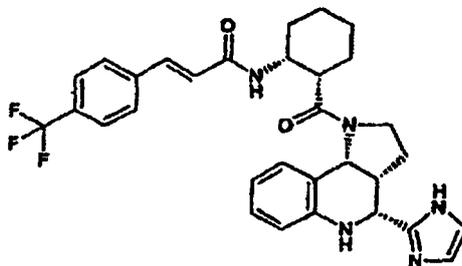
Ejemplo 294

(2E)-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]acrilamida

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 564 (MH<sup>+</sup>).

20

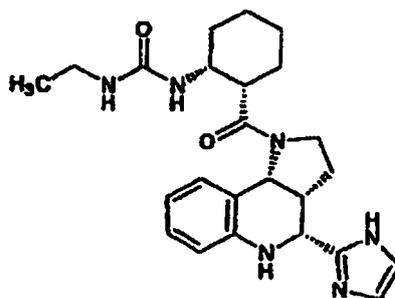
Ejemplo 295

N-Etil-N'-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)urea

25

30

35



40

LC/MS (ESI) m/z: 437 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 296

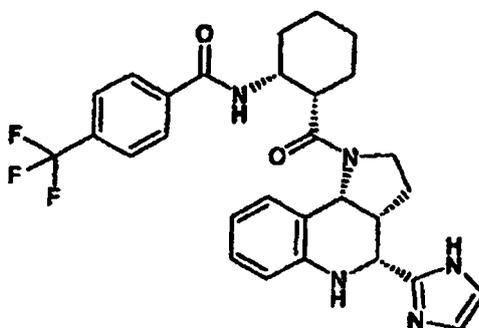
N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)-4-(trifluorometil)benzamida

45

50

55

60



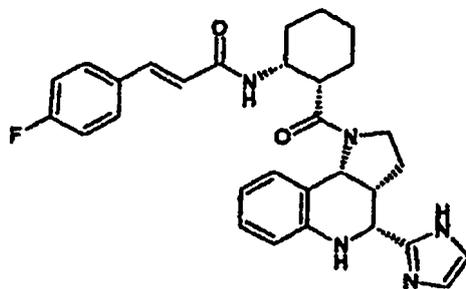
LC/MS (ESI) m/z: 538 (MH<sup>+</sup>).

65

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 297

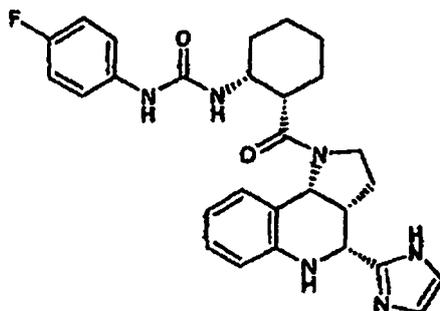
(2E)-3-(4-Fluorofenil)-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)acrilamida



LC/MS (ESI) m/z; 514 (MH<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 298

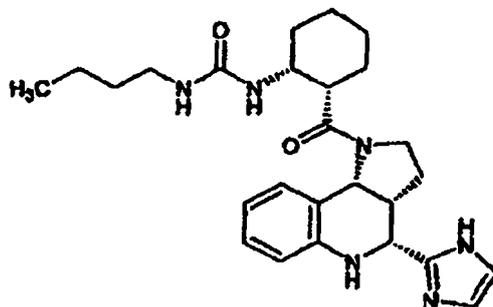
N-(4-Fluorofenil)-N'-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea



LC/MS (ESI) m/z: 503 (MH<sup>+</sup>).

40 Ejemplo 299

N-Butil-N'-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea



LC/MS (ESI) m/z: 465 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

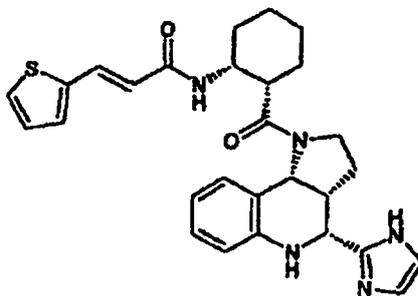
Ejemplo 300

(2E)-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)-3-tien-2-ilacrilamida

5

10

15



LC/MS (ESI) m/z: 502 (MH<sup>+</sup>).

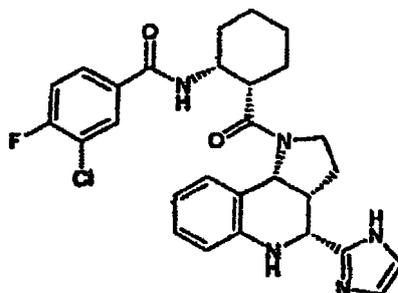
20 Ejemplo 301

3-Cloro-4-fluoro-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida

25

30

35



LC/MS (ESI) m/z: 522 (MH<sup>+</sup>).

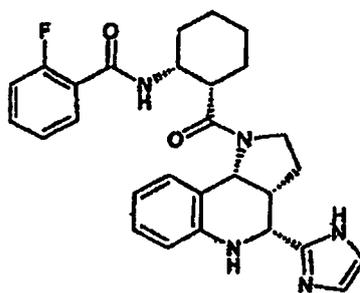
40 Ejemplo 302

2-Fluoro-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida

45

50

55



LC/MS (ESI) m/z: 488 (MH<sup>+</sup>).

60

65

## ES 2 318 483 T3

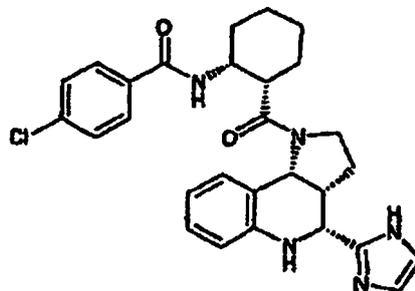
### Ejemplo 303

4-Cloro-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida

5

10

15



20

LC/MS (ESI) m/z: 504 (MH<sup>+</sup>).

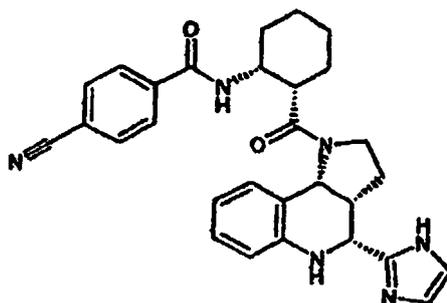
### Ejemplo 304

4-Ciano-N-((1R,2S)-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida

30

35

40



45

50

Se disolvió dihidrocloruro de pivalato de [2-((3aR,4R,9bR)-1-[[[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-imidazol-1-il]metilo (7,16 g, 13,0 mmol) en acetato de etilo (170 ml) y se añadió una solución acuosa al 10% de carbonato sódico (140 ml) y cloruro de 4-cianobenzoílo (2,59 g, 15,6 mmol) con refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y la capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-metanol (1:0-10:1, v/v) para dar una forma amorfa. Ésta se disolvió en metanol (200 ml), se añadió gota a gota amoniaco acuoso al 28% (100 ml) y la mezcla se agitó durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-metanol (1:0-5:1, v/v) para dar el compuesto del título (6,06 g, 94%) en una forma amorfa.

55

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34-2,06 (9H, m), 2,11-2,29 (1H, m), 2,44-2,56 (1H, m), 2,62-2,74 (1H, m), 2,89-2,97 (1H, m), 3,43-3,60 (2H, m), 4,20-4,32 (2H, m), 4,88 (1H, d, J = 3,0 Hz), 5,70 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,54-6,61 (1H, m), 6,74-6,82 (1H, m), 7,0-7,10 (3H, m), 7,40-7,49 (2H, m), 7,69-7,78 (2H, m), 7,88-7,99 (2H, m), 9,67 (1H, s a).

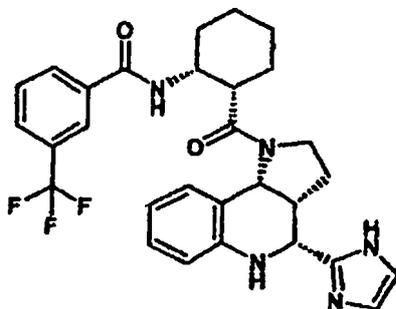
60

LC/MS (ESI) m/z: 495 (MH<sup>+</sup>).

65

## Ejemplo 305

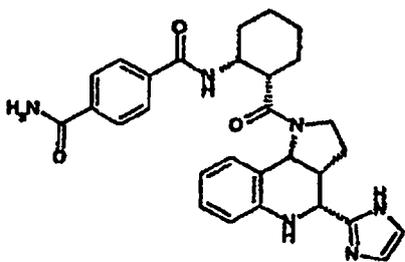
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(1*H*-Imidazol-2-il)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)-3-(trifluorometil)benzamida



LC/MS (ESI) *m/z*: 538 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 306

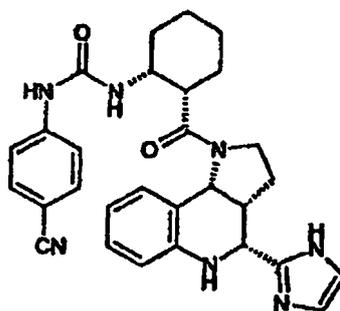
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(1*H*-imidazol-2-il)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)tereftalamida



LC/MS (ESI) *m/z*: 513 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 307

*N*-(4-Cianofenil)-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(1*H*-imidazol-2-il)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea



LC/MS (ESI) *m/z*: 510 (MH<sup>+</sup>).

ES 2 318 483 T3

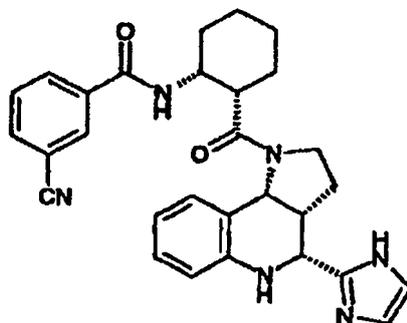
Ejemplo 308

3-Ciano-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)benzamida

5

10

15



20

LC/MS (ESI) m/z: 495 (MH<sup>+</sup>).

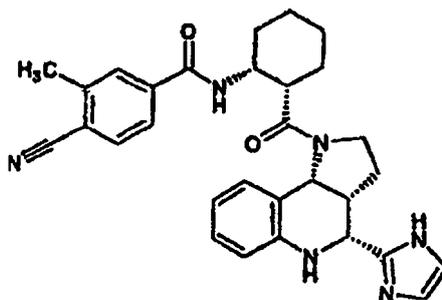
Ejemplo 309

4-Ciano-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)-3-metilbenzamida

25

30

35



40

LC/MS (ESI) m/z: 509 (MH<sup>+</sup>).

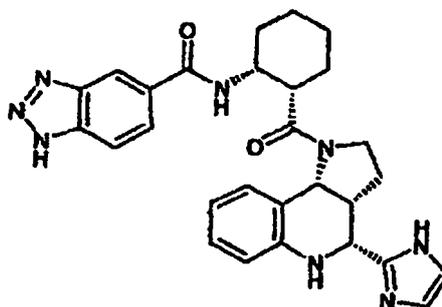
Ejemplo 310

N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il] carbonil]ciclohexil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida

45

50

55



60

LC/MS (ESI) m/z: 511 (MH<sup>+</sup>).

65

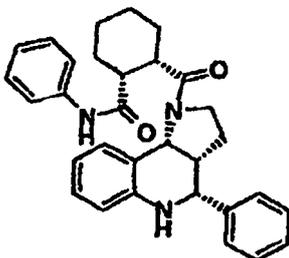
## Ejemplo 311

(1R\*,2S\*)-N-Fenil-2-(((3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonyl)ciclohexanocarboxamida

5

10

15



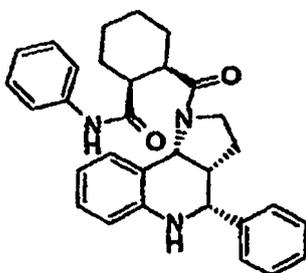
y

20

(1S\*,2R\*)-N-fenil-2-(((3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonyl)ciclohexanocarboxamida (racemato)

25

30



35

40

A una mezcla del compuesto sintetizado en el Ejemplo de Referencia 8 (242 mg, 0,75 mmol), ácido (1S\*,2R\*)-2-(anilino-carbonyl)ciclohexanocarboxílico (222 mg, 0,90 mmol) y trietilamina (0,313 ml, 2,25 mmol) en DMF (7,5 ml) se le añadió DEPC (0,151 ml, 0,90 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (2:1, v/v). El compuesto del título (1R\*,2S\*,3aR\*,4R\*,9bR\*) (163 mg, 45%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de la primera fracción eluida.

LC/MS (ESI) m/z: 480 (MH<sup>+</sup>).

45

El compuesto del título (1S\*,2R\*,3aR\*,4R\*,9bR\*) (76 mg, 21%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de la segunda fracción eluida.

LC/MS (ESI) m/z: 480 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 312

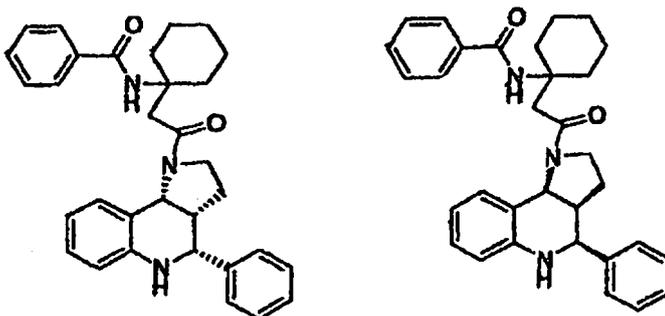
50

N-(1-[2-Oxo-2-[(3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]etil]ciclohexil)benzamida

55

60

65



ES 2 318 483 T3

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando ácido [1-(benzoilamino)ciclohexil]acético.

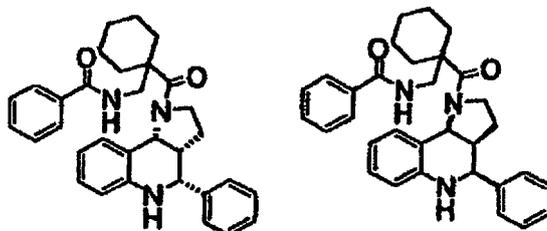
LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

5

Ejemplo 313

*N-[(1-[(3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil]metil]benzamida*

10



15

20

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando ácido 1-[(benzoilamino)metil]ciclohexanocarboxílico.

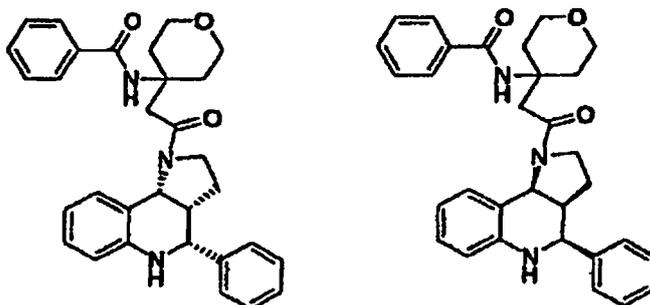
LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

25

Ejemplo 314

*N-(4-{2-Oxo-2-[(3aR\*,9R\*,9bR\*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]etil}tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida*

30



35

40

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en Ejemplo-1 y usando ácido [4-(benzoilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il]acético.

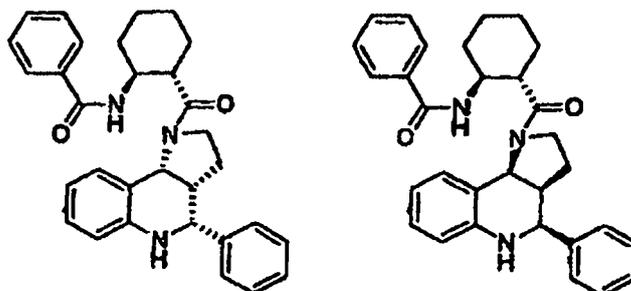
45

LC/MS (ESI) m/z: 496 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 315

*N-((1S,2S)-2-[(3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil]benzamida*

50



55

60

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando ácido (1S,2S)-2-(benzoilamino)ciclohexanocarboxílico.

65

LC/MS (ESI) m/z: 480 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 318 483 T3

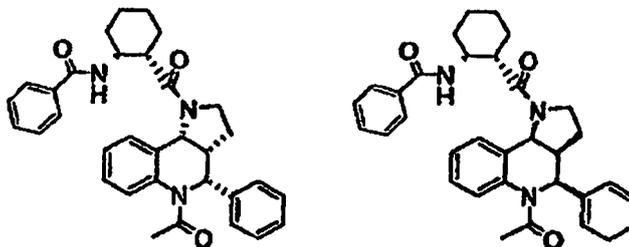
### Ejemplo 316

*N-((1R,2S)-2-[(3aR\*,4R\*,9bR\*)-(5-Acetil-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil]ciclohexil)benzamida*

5

10

15



20

El compuesto (130 mg, 0,27 mmol) del Ejemplo 1 y trietilamina (69 mg, 0,30 mmol) se disolvieron en cloroformo (2 ml), se añadió cloruro de acetilo (99 mg, 0,33 mmol) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 60°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (150 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (3:1-0:1, v/v) para dar el compuesto del título (65 mg, 46%) en una forma amorfa.

25

LC/MS (ESI) m/z: 522 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 317

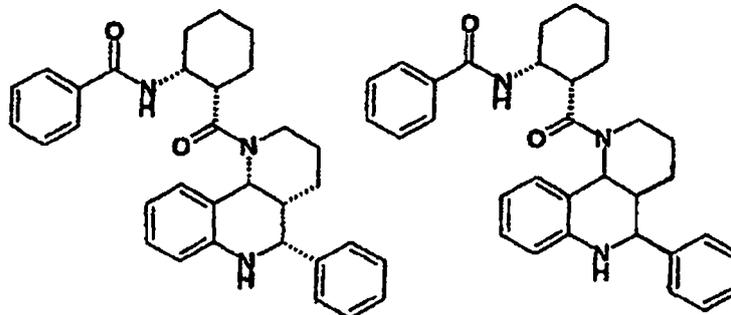
30

*N-((1R,2S)-2-[(4aR\*,5R\*,10bR\*)-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidrobenczo[h]-1,6-naftiridin-1(2H)-il]carbonil]ciclohexil)benzamida*

35

40

45



50

Se añadió TFA (1 ml) a ((1R,2S)-2-[(4aR\*,5R\*,10bR\*)-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidrobenczo[h]-1,6-naftiridin-1(2H)-il]carbonil]ciclohexil)carbamato de terc-butilo (69 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 min. A la solución de reacción se le añadió hielo y la mezcla se basificó con una solución acuosa 8 N de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en dimetilacetamida (2 ml), se añadió cloruro de benzoílo (28 mg, 0,17 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa al 6% de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (10 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (7:1-3:1, v/v) para dar el compuesto del título (45 mg, 65%) como una forma amorfa incolora.

55

LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

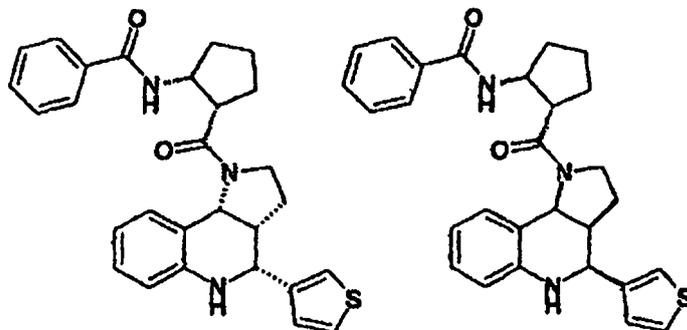
60

65

ES 2 318 483 T3

Ejemplo 318

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-4-(3-Tienil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclopentil)benzamida

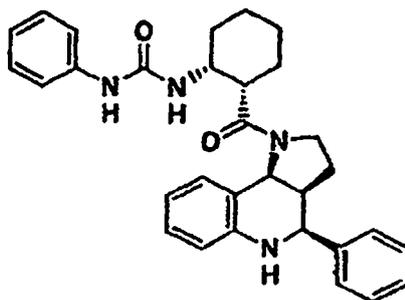


Se añadió TFA (1 ml) a (*3aR*\*,*4R*\*,*9bR*\*)-4-(3-tienil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina-1-carboxilato de terc-butílo (178 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 min. A la solución de reacción se le añadió hielo, la mezcla se basificó con una solución acuosa 8 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se añadieron ácido (1*S*,2*R*)-2-(benzoilamino)ciclopentanocarboxílico (117 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (101 mg, 1,0 mmol). Se añadió DEPC (82 mg, 0,5 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa al 6% de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (5:1-2:1, v/v) para dar el compuesto del título (104 mg, 44%) en forma de un polvo incoloro.

LC/MS (ESI) m/z: 472 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 319

*N*-Fenil-*N'*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aS*,*4S*,*9bS*)-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea



De la misma manera que en el Ejemplo 135 y usando dihidrocloruro de (1*R*,2*S*)-2-[[*(3aS*,*4S*,*9bS*)-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexilamina, se sintetizó el compuesto del título.

LC/MS (ESI) m/z: 495 (MH<sup>+</sup>).

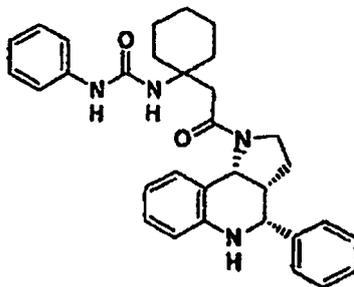
## Ejemplo 320

*N*-(1-{2-Oxo-2-[(3a*R*\*,4*R*\*,9b*R*\*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]etil}ciclohexil)-*N'*-fenilurea

5

10

15



LC/MS (ESI) *m/z*: 509 (MH<sup>+</sup>).

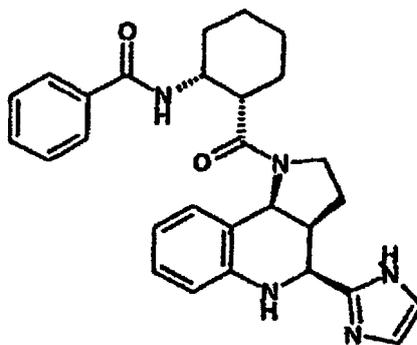
## 20 Ejemplo 321

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[[(3a*S*,4*S*,9b*S*)-4-(1*H*-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

25

30

35



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en Ejemplos 80 y 81 y usando dihidrocloruro de pivalato de [2-((3a*S*,4*S*,9b*S*)-1*H*[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il)-1*H*-imidazol-1-il]metilo.

40

LC/MS (ESI) *m/z*: 470 (MH<sup>+</sup>).

45

Los compuestos del Ejemplo 322 y el Ejemplo 323 se sintetizaron por amidación usando 2-((3a*R*,4*R*,9b*R*)-1-[[[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-4-il)-1*H*-pirrol-1-carboxilato de bencilo y después retirada del grupo Cbz de la misma manera que en el Ejemplo 64.

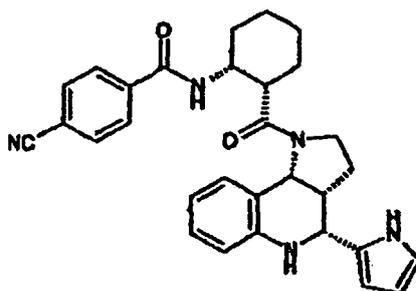
## 50 Ejemplo 322

4-Ciano-*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[[(3a*R*,4*R*,9b*R*)-4-(1*H*-pirrol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida

55

60

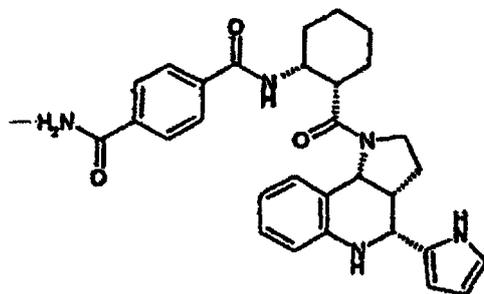
65



LC/MS (ESI) *m/z*: 494 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 323

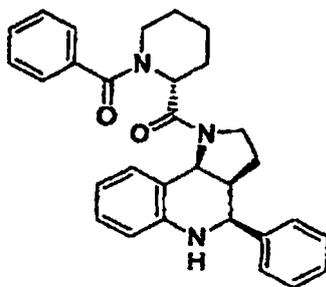
*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR,4R,9bR)*-4-(1*H*-Pirrol-2-il)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)tereftalamida



LC/MS (ESI) *m/z*: 512 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 324

*(3aS,4S,9bS)*-1-[[*(2R)*-1-Benzoilpiperidin-2-il]carbonil-4-fenil-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina

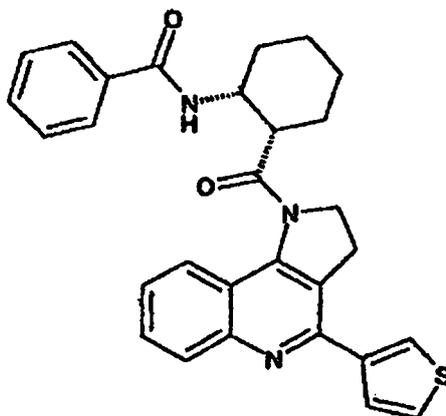


El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 75 y usando dihidrocloruro de *(3aS,4S,9bS)*-4-fenil-1-[[*(2R)*]-piperidin-2-ilcarbonil]-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolina.

LC/MS (ESI) *m/z*: 466 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 325

*N*-((1*R*,2*S*)-2-[[4-(3-Tienil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida



Una mezcla de *N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aR\*,4R\*,9bR\*)*-4-(3-tienil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida y *N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3aS\*,4R\*,9bS\*)*-4-(3-tienil)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida (422 mg, 0,87 mmol) se disolvió en tolueno (30 ml), se añadió dióxido de manganeso (7,6 g, 87 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:1-2:1, v/v).

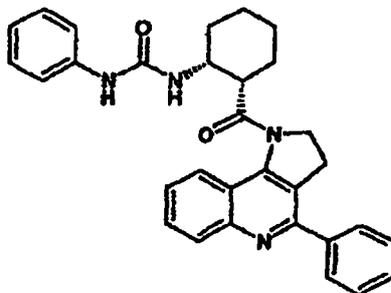
## ES 2 318 483 T3

La cristalización en éter diisopropílico dio el compuesto del título (70 mg, 17%) en forma de cristales de color pardo pálido.

LC/MS (ESI) m/z: 482 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 326

*N-fenil-N'-((1R,2S)-2-[[4-fenil-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea*

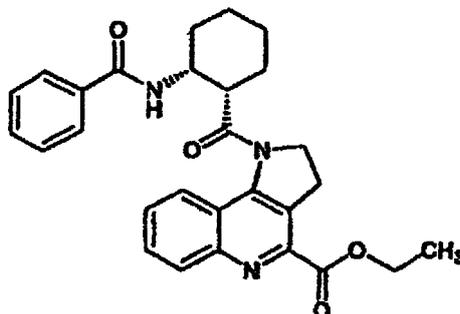


De la misma manera que en el Ejemplo 325 y usando N-fenil-N'-((1R,2S)-2-[[3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirroló[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)urea, se sintetizó el compuesto del título.

LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 327

*1-[[1-(1S,2R)-2-(Benzoilamino)ciclohexil]carbonil]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,2-c]quinolina-4-carboxilato de etilo*

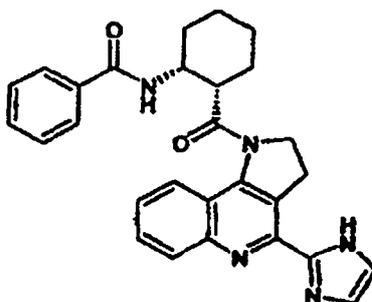


De la misma manera que en el Ejemplo 325 y usando 1-[[1-(1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirroló[3,2-c]quinolina-4-carboxilato de etilo, se sintetizó el compuesto del título.

LC/MS (ESI) m/z: 472 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 328

*N-((1R,2S)-2-[[4-(1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]ciclohexil)benzamida*



De la misma manera que en el Ejemplo 325, se sometió pivalato de [2-((3aR\*,4R\*,9bR\*)-1-[[1-(1S,2R)-2-{benzoilamino}ciclohexil]carbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirroló[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-imidazol-1-il]metilo a la reacción de oxidación para sintetizar pivalato de [2-{1-[[1-(1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexil]carbonil]-2,3-di-

## ES 2 318 483 T3

hidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-imidazol-1-il]metilo, y después se sintetizó el compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 81 por retirada del grupo pivaloiloximetilo.

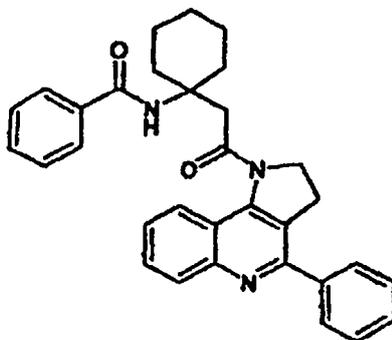
LC/MS (ESI) m/z: 466 (MH<sup>+</sup>).

5

### Ejemplo 329

*N*-{1-[2-Oxo-2-(4-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)etil]ciclohexil}benzamida

10



15

20

A una mezcla de ácido {1-[(anilincarbonil)amino]ciclohexil}acético (0,551 g, 2,11 mmol) y DMF (0,016 ml) en diclorometano (20 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,275 ml, 3,17 mmol). Después de agitar durante 1 h, el disolvente se evaporó para dar el cloruro de ácido correspondiente en forma de un polvo. A una solución de 4-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (0,346 g, 1,41 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60% en aceite, 0,0676 g, 1,69 mol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una solución del cloruro de ácido mencionado anteriormente en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 60°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo; y la capa orgánica separada se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro). Después de la concentración a presión reducida, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (9:1-2:3, v/v) para dar el compuesto del título (0,17 g, 25%) en una forma amorfa incolora a partir de la fracción objeto.

30

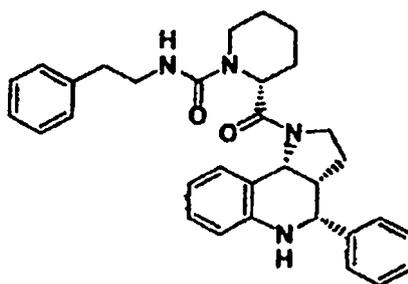
35

LC/MS (ESI) m/z: 490 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 330

(2R)-N-{2-Feniletil}-2-[[[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil] piperidina-1-carboxamida

45



50

De la misma manera que en el Ejemplo 135 y usando dihidrocloruro de (3aS,4S,9bS)-4-fenil-1-[(2R)-piperidin-2-ilcarbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina e isocianato de fenetilo, se sintetizó el compuesto del título.

55

LC/MS. (ESI) m/z: 509{MH<sup>+</sup>}.

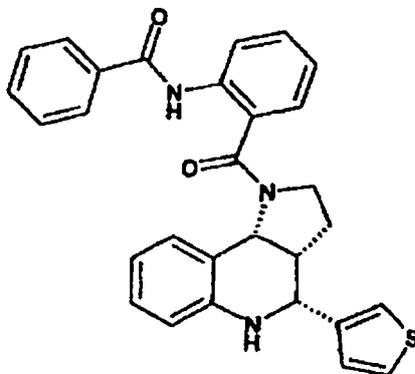
60

65

## ES 2 318 483 T3

### Ejemplo 331

*N*-{2-[[[(3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-(3-Tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil]fenil]benzamida



Se añadió TFA (2 ml) a (3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina-1-carboxilato de terc-butilo (219 mg, 0,61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 min. A la solución de reacción se le añadió hielo y la mezcla se basificó con una solución acuosa 8 N de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se añadieron ácido 2-(benzoilamino) benzoico (162 mg, 0,67 mmol) y trietilamina (124 mg, 1,2 mmol). Se añadió DEPC (99 mg, 0,61 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa al 6% de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, se secó (sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g) eluyendo con hexano-acetato de etilo (9;1-3: 1, v/v) para dar el compuesto del título (126 mg, 43%) en forma de cristales incoloros.

LC/MS (ESI) m/z: 480 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo de formulación 1

	(1) Compuesto del ejemplo 1	10,0 g
	(2) Lactosa	70,0 g
	(3) Almidón de maíz	50,0 g
	(4) Almidón soluble	7,0 g
	(5) Estearato de magnesio	3,0 g

El compuesto del ejemplo 1 (10,0 g) y el estearato de magnesio (3,0 g) se granularon con una solución acuosa de almidón soluble (70 ml, 7,0 g como almidón soluble), los gránulos se secaron y se mezclaron con lactosa (70,0 g) y almidón de maíz (50,0 g) (lactosa, almidón de maíz, almidón soluble y estearato de magnesio son productos de la farmacopea japonesa 14<sup>a</sup> ed.). La mezcla se comprime para dar comprimidos.

### Ejemplo experimental 1

*Actividad inhibidora de unión a receptor de radioligando usando una fracción de membrana de células CHO que expresan el receptor hNK2*

Se cultivaron células CHO que expresaban el receptor hNK2 (producidas por EUROSCREEN) en medio HAM-F12 que contenía 400 µg/ml de Geneticina, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin y suero inactivado al 10%. El medio se retiró y las células adheridas se lavaron con PBS, y se añadió PBS que contenía EDTA 5 mM para separar las células del matraz. Las células se recuperaron por centrifugación, se suspendieron en tampón de suspensión (Tris-HCl 15 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 2 mM, EDTA 0,3 mM y EGTA 1 mM), se rompieron por medio de un homogeneizador POLYTRON (fabricado por KINEMATICA) y se centrifugaron a 800 xg durante 10 minutos. El sobrenadante se recuperó y se ultracentrifugó a 100.000xg durante 25 minutos. La fracción precipitada se suspendió en tampón de suspensión B (Tris-HCl 7,5 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 12,5 mM, EDTA 0,3 mM, EDTA 1 mM y sacarosa 250 mM) y se crioconservó (a -80°C) como una muestra de receptor.

## ES 2 318 483 T3

5 A una placa de microensayo de 96 pocillos se le añadió un tampón de ensayo (50  $\mu$ l, Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), albúmina de suero bovino al 0,02%, 2  $\mu$ g/ml de quimostatina, 40  $\mu$ g/ml de bacitracina, 40  $\mu$ g/ml de APMSF, MnCl<sub>2</sub> 3 mM). A esto se le añadieron 20  $\mu$ g/ml de muestra de membrana suspendida en el tampón de ensayo (50  $\mu$ l). Se añadió un tampón de ensayo (50  $\mu$ l) que contenía dimetilsulfóxido al 2% para examinar la unión total, se añadió una concentración 4  $\mu$ M de solución de NKA no marcada (producida por Peptide Institute, Inc) (50  $\mu$ l) diluida con un tampón de ensayo que contenía dimetilsulfóxido al 2% para examinar la unión no específica, y se añadió un compuesto de ensayo diluido con un tampón de ensayo (50  $\mu$ l, que contenía dimetilsulfóxido al 2%) para examinar la actividad inhibidora de la unión del compuesto de ensayo. Además, se añadió una concentración 400  $\mu$ M de [<sup>125</sup>I]-NKA (producida por Amersham Biosciences) (50  $\mu$ l) a cada pocillo.

10 Después de la reacción a 25°C durante 30 minutos, la reacción se interrumpió por filtración rápida en una placa Unifilter (GF/C) (fabricada por PerkinElmer) usando un recolector de células (fabricado por PerkinElmer) y las células se lavaron 5 veces con tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) que contenía albúmina de suero bovino al 0,02% (250  $\mu$ l). La placa de filtro GF/C se secó y se añadieron 20  $\mu$ l de MicroScinti-O (fabricado por PerkinElmer) y se midió la radiactividad en un Topcount (fabricado por PerkinElmer). Se usó la placa de filtro GF/C, que se había sumergido en polietilenimina al 0,3% durante un día.

15 La unión específica se muestra por el valor obtenido restando la unión no específica de la unión total. La actividad inhibidora de la unión del compuesto de ensayo se muestra por la relación del valor obtenido restando el valor medido asociado con la adición de compuesto de ensayo de la unión total, con respecto al valor de la unión específica.

25 (Tabla pasa a página siguiente)

30

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 318 483 T3

Los resultados se muestran en la Tabla 6.

TABLA 6

Ejemplo N°	Actividad inhibidora de la unión al receptor hNK2, $CI_{50}$ (nM)
1	<10
6	<10
7	<10
8	<10
9	<10
15	<10
16	<1
17	<10
18	<1
19	<10
20	<10
23	<10
25	<10
27	<10
28	<10
29	<10
51	<10
52	<10
53	<10
54	<1
56	<10
58	<10
59	<10
60	<1
61	<10
62	<1
63	<1
64	<1
66	<10
68	<10
75	<10
76	<10

ES 2 318 483 T3

	Ejemplo N°	Actividad inhibidora de la unión al receptor hNK2, CI <sub>50</sub> (nM)
	78	<10
5	79	<10
	81	<1
10	82	<10
	83	<10
	85	<10
15	86	<10
	87	<10
	89	<10
20	90	<1
	91	<10
25	92	<10
	93	<10
	94	<10
30	95	<10
	96	<10
	97	<10
35	98	<1
	99	<10
40	100	<10
	101	<1
	102	<10
45	103	<1
	104	<1
	105	<1
50	106	<10
	107	<1
	108	<10
55	109	<10
	114	<10
60	116	<10
	117	<10
	119	<10
65	120	<10

ES 2 318 483 T3

	Ejemplo N°	Actividad inhibidora de la unión al receptor hNK2, CI <sub>50</sub> (nM)
	127	<10
5	128	<10
	129	<10
10	132	<10
	133	<1
	134	<1
15	135	<1
	136	<10
	137	<1
20	138	<1
	139	<1
25	140	<10
	141	<10
	143	<10
30	144	<10
	145	<10
	146	<10
35	147	<10
	148	<1
	149	<10
40	150	<10
	151	<10
45	152	<10
	153	<1
	154	<1
50	155	<10
	156	<10
	159	<10
55	160	<1
	161	<10
60	162	<10
	164	<1
	166	<1
65	168	<10

ES 2 318 483 T3

Ejemplo N°	Actividad inhibidora de la unión al receptor hNK2, CI <sub>50</sub> (nM)
5	170 <10
	171 <10
	172 <10
10	173 <10
	175 <10
	178 <10
15	180 <1
	181 <1
	182 <1
20	183 <1
	184 <1
25	185 <10
	186 <1
	187 <1
30	188 <1
	189 <1
	190 <1
35	191 <1
	192 <1
40	193 <1
	194 <1
	195 <1
45	196 <1
	197 <1
	198 <10
50	199 <10
	200 <1
	201 <1
55	202 <1
	204 <1
60	205 <1
	206 <1
	208 <1
65	209 <1

## ES 2 318 483 T3

Ejemplo N°	Actividad inhibidora de la unión al receptor hNK2, CI <sub>50</sub> (nM)
5	210 <1
	211 <10
	212 <1
10	213 <1
	215 <1
	216 <10
15	217 <1
	218 <1
	219 <1
20	229 <1
	232 <10
25	233 <10
	234 <1
	237 <1
30	238 <10
	239 <1
	241 <10
35	244 <10
	245 <10
40	246 <10
	247 <10
	248 <1
45	249 <10
	250 <1
	252 <1
50	253 <20
	254 <1
	256 <1
55	258 <1
	259 <10
60	261 <1
	263 <10
	264 <1
65	265 <1

## ES 2 318 483 T3

Ejemplo N°	Actividad inhibidora de la unión al receptor hNK2, CI <sub>50</sub> (nM)
	266 <10
5	267 <10
	268 <10
10	269 <1
	270 <10
	271 <10
15	272 <1
	273 <1
	274 <10
20	275 <1
	276 <10
25	277 <1
	278 <10
	279 <1
30	280 <1
	281 <1
	282 <10
35	283 <1
	284 <1
40	285 <1
	286 <10
	287 <10
45	288 <1
	289 <10
	290 <1
50	291 <1
	293 <1
	294 <1
55	295 <10
	296 <1
60	297 <1
	298 <1
	299 <1
65	300 <1

Ejemplo N°	Actividad inhibidora de la unión al receptor hNK2, $CI_{50}$ (nM)
301	<1
5 302	<1
303	<1
10 304	<1
305	<1
306	<10
15 307	<1
308	<1
309	<1
20 310	<1
312	<10
25 321	<10
322	<1
323	<1
30 326	<10

## Ejemplo experimental 2

35 *Evaluación de actividad antagonista determinada por la concentración de calcio intracelular usando el compuesto de ensayo, Neuroquinina A y células CHO que expresan el receptor hNK2*

40 Se sembraron células CHO que expresan el receptor hNK2 en una placa de 96 pocillos a  $3 \times 10^4$  células/pocillo y se cultivaron durante 24 horas. Después el medio se aspiró y se añadió tampón HEPES (pH 7,4)-HBSS 20 mM (50  $\mu$ l). A esto se le añadió tampón de reactivo 1X preparado (50  $\mu$ l, kit de ensayo de calcio FLIPR: Molecular Devices Corporation, Japón) y la mezcla se hizo reaccionar a 37°C durante 1 hora. Se añadió un compuesto de ensayo diluido con tampón HEPES (pH 7,4)-HBSS 20 mM (50  $\mu$ l, que contenía dimetilsulfóxido al 0,4%) para examinar la actividad antagonista del compuesto de ensayo. Posteriormente se añadió una solución de neuroquinina 20 nM (50  $\mu$ l) y se midió el cambio en la concentración de calcio intracelular por FLIPR (Molecular Devices Corporation, Japón). Como resultado, el compuesto de ensayo inhibía el aumento en la concentración de calcio intracelular debido a la Neuroquinina A. Los resultados se muestran en la tabla 7.

TABLA 7

*Ensayo de actividad antagonista*

50

Compuesto de ensayo	Proporción de Inhibición (%)	
	10 $\mu$ M	1 $\mu$ M
55 Compuesto del ejemplo 1	97	45

**Aplicabilidad industrial**

60

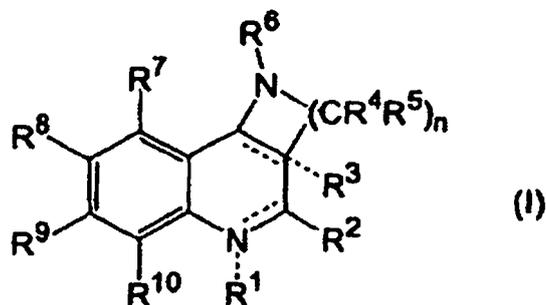
Como el compuesto (I) de la presente invención, o una sal del mismo, tiene acción antagonista del receptor NK2 y tiene baja toxicidad, es particularmente útil como agente para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales funcionales (por ejemplo, síndrome del intestino irritable, dispepsia no ulcerosa y similares).

65

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente número 2004-134705 presentada en Japón.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (i)



en la que

20 R<sup>1</sup>

- (1) está sin sustituir,  
 (2) es un átomo de hidrógeno,  
 (3) es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A o  
 (4) es acilo;

R<sup>2</sup> es

- (1) un átomo de hidrógeno,  
 (2) un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,  
 (3) hidroxilo que tiene opcionalmente un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,  
 (4) amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidrocarbonados que tienen opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,  
 (5) un grupo representado por la fórmula -SR<sup>20</sup> en la que R<sup>20</sup> es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,  
 (6) un grupo representado por la fórmula -S(O)R<sup>21</sup> en la que R<sup>21</sup> es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,  
 (7) un grupo representado por la fórmula -S(O)<sub>2</sub>R<sup>22</sup> en la que R<sup>22</sup> es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados el grupo de sustituyentes A,  
 (8) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A o  
 (9) acilo;

60 R<sup>3</sup>

- (1) está sin sustituir,  
 (2) es un átomo de hidrógeno,  
 (3) es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,

## ES 2 318 483 T3

- (4) es hidroxilo que tiene opcionalmente un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (5) es amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidrocarbonados que tienen opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (6) es un grupo representado por la fórmula  $-SR^{20}$  en la que  $R^{20}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (7) es un grupo representado por la fórmula  $-S(O)R^{21}$  en la que  $R^{21}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (8) es un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_2R^{22}$  en la que  $R^{22}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados el grupo de sustituyentes A o
- (9) es acilo;

$R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y cada uno es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (3) hidroxilo que tiene opcionalmente un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados el grupo de sustituyentes A,
- (4) amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidrocarbonados que tienen opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (5) un grupo representado por la fórmula  $-SR^{20}$  en la que  $R^{20}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (6) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)R^{21}$  en la que  $R^{21}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (7) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_2R^{22}$  en la que  $R^{22}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados el grupo de sustituyentes A o
- (8) acilo;

$R^6$  es

- (1) (grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A)-carbonilo,
- (2) alquencilcarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (3) alquilcarbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre
- (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (ii) amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidrocarbonados que tienen opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A y
- (iii) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A o
- (4) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A;

## ES 2 318 483 T3

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son iguales o diferentes y cada uno es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- 5 (2) halógeno,
- (3) ciano,
- (4) nitro,
- 10 (5) un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (6) hidroxilo que tiene opcionalmente un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- 15 (7) amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidrocarbonados que tienen opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- 20 (8) un grupo representado por la fórmula  $-SR^{20}$  en la que  $R^{20}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- (9) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)R^{21}$  en la que  $R^{21}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- 25 (10) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_2R^{22}$  en la que  $R^{22}$  es un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,
- 30 (11) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A o
- (12) acilo;

35 n es un número entero de 1 a 5;

--- representa que está sin sustituir o un enlace sencillo;

== representa un enlace sencillo o un doble enlace; y; el grupo de sustituyentes A consiste en

- 40 (1) alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno, (2') hidroxilo, (3') amino, (4') arilo  $C_{6-10}$ -carbonilamino que tiene opcionalmente halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ , (5') aralquilo  $C_{7-12}$ -oxycarbonilamino, (6') alquilo  $C_{1-6}$ -carboniloxi,
- 45 (2) alqueno  $C_{2-6}$ ,
- (3) alquino  $C_{2-6}$ ,
- (4) arilo  $C_{6-10}$ ,
- 50 (5) aralquilo  $C_{7-19}$  que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos alcoxi  $C_{1-6}$ ,
- (6) hidroxilo,
- 55 (7) alcoxi  $C_{1-6}$ ,
- (8) ariloxi  $C_{6-10}$ ,
- (9) aralquilo  $C_{7-12}$ ,
- 60 (10) alquilo  $C_{1-6}$ -carboniloxi,
- (11) alqueno  $C_{2-6}$ -carboniloxi,
- (12) alquino  $C_{2-6}$ -carboniloxi,
- 65 (13) alquilo  $C_{1-6}$ ,

## ES 2 318 483 T3

- (14) ariltio C<sub>6-10</sub>,
- (15) aralquiltio C<sub>7-12</sub>,
- 5 (16) carboxi,
- (17) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
- (18) alquenil C<sub>2-6</sub>-carbonilo,
- 10 (19) alquinil C<sub>2-6</sub>-carbonilo,
- (20) aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo,
- 15 (21) aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilo,
- (22) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
- (23) alqueniloxi C<sub>2-6</sub>-carbonilo,
- 20 (24) alquiniloxi C<sub>2-6</sub>-carbonilo,
- (25) ariloxi C<sub>6-10</sub>-carbonilo,
- 25 (26) aralquiloxi C<sub>7-12</sub>-carbonilo,
- (27) carbamoílo,
- (28) mono-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo,
- 30 (29) di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo,
- (30) aril C<sub>6-10</sub>-carbamoílo,
- 35 (31) aralquil C<sub>7-12</sub>-carbamoílo,
- (32) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>,
- (33) alquensulfonilo C<sub>2-6</sub>,
- 40 (34) alquinilsulfonilo C<sub>2-6</sub>,
- (35) amino,
- 45 (36) mono-alquilamino C<sub>1-6</sub>,
- (37) di-alquilamino C<sub>1-6</sub>,
- (38) mono-alquenilamino C<sub>2-6</sub>,
- 50 (39) di-alquenilamino C<sub>2-6</sub>,
- (40) mono-alquinilamino C<sub>2-6</sub>,
- 55 (41) di-alquinilamino C<sub>2-6</sub>,
- (42) arilamino C<sub>6-10</sub>,
- (43) aralquilamino C<sub>7-12</sub>,
- 60 (44) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno, (2') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (3') mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxí, (4') hidroxí, (5') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (6') carbamoilamino, (7') un grupo heterocíclico, (8') arilamino C<sub>6-10</sub>, (9') (grupo heterocíclico)-carbonilamino y (10') alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- 65 (45) cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilamino,

## ES 2 318 483 T3

- (46) alquenil C<sub>2-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> y (2') un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 5 (47) alquinil C<sub>2-6</sub>-carbonilamino,
- (48) aril C<sub>6-10</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno, (2') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino y alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (3') alcoxi C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (4') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (5') ciano, (6') carboxi, (7') mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y alcoxi C<sub>1-6</sub>, (8') carbamoilo, (9') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (10') aminosulfonilo, (11') alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo y (12') un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub> y oxo (=O),
- 10 (49) aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilamino,
- (50) (grupo heterocíclico)-carbonilamino que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') amino, (2') alquilo C<sub>1-6</sub>, (3') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4') arilo C<sub>6-10</sub>, (5') oxo (=O) y (6') un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 15 (51) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino,
- (52) alquenil C<sub>2-6</sub>-sulfonilamino,
- 20 (53) alquinil C<sub>2-6</sub>-sulfonilamino,
- (54) aril C<sub>6-10</sub>-sulfonilamino,
- (55) aralquil C<sub>7-12</sub>-sulfonilamino,
- 25 (56) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos,
- (57) N-alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonil-N-alquilamino C<sub>1-6</sub>,
- 30 (58) ariloxi C<sub>6-10</sub>-carbonilamino,
- (59) aralquiloxi C<sub>7-12</sub>-carbonilamino,
- (60) carbamoilcarbonilamino,
- 35 (61) 3-alquil C<sub>1-6</sub>-ureído que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (2') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (3') carboxi, (4') hidroxilo, (5') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (6') amino, (7') halógeno, (8') carbamoilo, (9') alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, (10') un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con oxo, y (11') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,
- 40 (62) 3-cicloalquil C<sub>3-8</sub>-ureído,
- (63) 3-aril C<sub>6-10</sub>-ureído que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno, (2') ciano, (3') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (4') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (5') alquilenodioxo C<sub>1-4</sub>, (6') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (7') carbamoilo y (8') un grupo heterocíclico,
- 45 (64) 3-alquil C<sub>1-6</sub>-3-aril C<sub>6-10</sub>-ureído,
- (65) 3-aralquil C<sub>7-12</sub>-ureído que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno, (2') ciano, (3') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (4') alcoxi C<sub>1-6</sub> y (5') alquilenodioxo C<sub>1-4</sub>,
- 50 (66) 3-alcoxi C<sub>1-6</sub>-ureído,
- (67) 3-arilsulfonil C<sub>6-10</sub>-ureído,
- 55 (68) 3-(grupo heterocíclico)-ureído que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo heterocíclico,
- (69) piperidilureído que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
- 60 (70) ftalimido,
- 65

## ES 2 318 483 T3

- (71) un grupo heterocíclico,  
(72) halógeno,  
5 (73) azido,  
(74) nitro,  
(75) ciano,  
10 (76) oxo (=O),  
(77) alquileo C<sub>1-6</sub>,  
15 (78) alquilenodioxo C<sub>1-4</sub>,  
(79) un grupo representado por la fórmula: R<sup>12</sup>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-

20 en la que R<sup>12</sup> es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (3') aralquilo C<sub>7-12</sub>-oxicarbonilo o (4') aril C<sub>6-10</sub>-aminocarbonilo, y p es 0 ó 1, y

- (80) un grupo representado por la fórmula: R<sup>15</sup>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- en la que R<sup>15</sup> es aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo, y r es 0 ó 1,  
25 o una sal del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>6</sup> es

- (1) (grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A)-  
30 carbonilo,  
(2) alquencilcarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,  
(3) alquilocarbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre  
35 (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A y  
(ii) amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidrocarbonados que tienen opcionalmente sustituyentes  
seleccionados entre el grupo de sustituyentes A o  
40 (4) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes  
A.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

45 R<sup>1</sup>

- (1) está sin sustituir,  
(2) es un átomo de hidrógeno,  
50 (3) es alquilo C<sub>1-6</sub>,  
(4) es aralquilo C<sub>7-12</sub> o  
55 (5) es alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;

R<sup>2</sup> es

- 60 (1) un átomo de hidrógeno,  
(2) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') hidroxilo, (2') alcoxi  
C<sub>1-6</sub>, (3') aralquilo C<sub>7-12</sub>, (4') mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, (5') N-alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonil-N-alquilamino  
65 C<sub>1-6</sub>, (6') amino, (7') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (8') aralquilo C<sub>7-12</sub>-  
carbonilamino y (9') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos,  
(3) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,

## ES 2 318 483 T3

(4) arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno, (2') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (3') ciano, (4') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (5') alquil C<sub>1-6</sub>-tio,

5 (5) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o

(6) un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1') hidroxí, (2') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (3') aralquilo C<sub>7-12</sub> que tiene opcionalmente alcoxi C<sub>1-6</sub>, (4') aralquilo C<sub>7-12</sub>, (5') aralquilo C<sub>7-12</sub>-carbonilo, (6') mono-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y (7') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo;

R<sup>3</sup>

15 (1) está sin sustituir,

(2) es un átomo de hidrógeno o

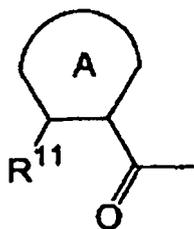
20 (3) es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno;

25 R<sup>6</sup> es

(1) un grupo representado por la fórmula



40 en la que el anillo A es ciclopentano, ciclohexano o biciclo[2.2.2]octano;

R<sup>11</sup> es

45 (1') amino,

(2') aralquilamino C<sub>7-12</sub>,

50 (3') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') hidroxí, (3'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (4'') mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con hidroxí, (5'') morfolino, (6'') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (7'') carbamoilamino, (8'') un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, (9'') arilamino C<sub>6-10</sub>, (10'') (grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros)-carbonilamino y (11'') alcoxi C<sub>1-6</sub>,

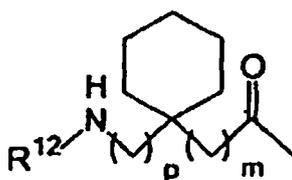
55 (4') alquenil C<sub>2-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> y (2'') un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente alquilo C<sub>1-6</sub>,

60 (5') cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilamino,

65 (6') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente amino o alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (4'') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (5'') hidroxí-alquilo C<sub>1-6</sub>, (6'') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (7'') carboxí, (8'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (9'') mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente hidroxí o alcoxi C<sub>1-6</sub>, (10'') carbamoilo, (11'') halógeno-alcoxi C<sub>1-6</sub>, (12'') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (13'') aminosulfonilo, (14'') alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo y (15'') un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo de anillo condensado de anillo benceno y heterociclo de 5 ó 6 miembros, que puede tener sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub> y oxo,

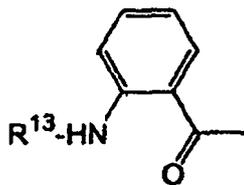
## ES 2 318 483 T3

- (7') aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilamino,
- (8') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,
- 5 (9') (grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, o grupo de anillo condensado de anillo benceno y heterociclo de 5 ó 6 miembros)-carbonilamino, que puede tener sustituyentes seleccionados entre (1'') amino, (2'') alquilo C<sub>1-6</sub>, (3'') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4'') arilo C<sub>6-10</sub>, (5'') oxo y (6'') un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 10 (10') aril C<sub>6-10</sub>-sulfonilamino,
- (11') carbamoilcarbonilamino,
- 15 (12') 3-alquil C<sub>1-6</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') hidroxilo, (2'') carboxilo, (3'') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (4'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (5'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (6'') amino, (7'') halógeno, (8'') carbamoilo, (9'') alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, (10'') un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con oxo y (11'') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,
- 20 (13') 3-cicloalquil C<sub>3-8</sub>-ureído,
- (14') 3-aril C<sub>6-10</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4'') alquilo C<sub>1-6</sub>, (5'') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (6'') metilendioxi, (7'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (8'') carbamoilo y (9'') un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros,
- 25 (15') 3-alquil C<sub>1-6</sub>-3-aril C<sub>6-10</sub>-ureído,
- (16') 3-aralquil C<sub>7-12</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno y (2'') alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- 30 (17') 3-alcoxi C<sub>1-6</sub>-ureído,
- (18') 3-arilsulfonil C<sub>6-10</sub>-ureído,
- 35 (19') 3-(grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros o grupo de anillo condensado de anillo benceno y heterociclo de 5 ó 6 miembros)-ureído, que puede tener un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros,
- (20') piperidilureído que tiene opcionalmente alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o
- (21') ftalimido,
- 40 (2) un grupo representado por la fórmula



50 en la que R<sup>12</sup> es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (3') aralquil C<sub>7-12</sub>-oxicarbonilo o (4') aril C<sub>6-10</sub>-aminocarbonilo; m es 0 ó 1; y p es 0 ó 1,

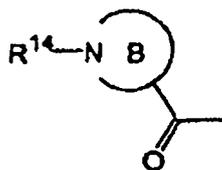
- 55 (3) un grupo representado por la fórmula



65 en la que R<sup>13</sup> es aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo,

ES 2 318 483 T3

(4) un grupo representado por la fórmula



10 en la que el anillo B es un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina, cada uno opcionalmente sustituido con amino; R<sup>14</sup> es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aralquilo C<sub>7-12</sub>, (3') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (4') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo, (5') aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilo, (6') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o (7') aralquil C<sub>7-12</sub>-carbamoilo,

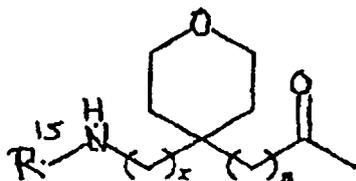
15 (5) alquenil C<sub>2-6</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1') carboxi, (2') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (3') aril C<sub>6-10</sub>-aminocarbonilo,

20 (6) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre (1') amino, (2') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilamino, (3') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino y (4') un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo de anillo condensado de anillo benceno y heterociclo de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con oxo,

(7) 1, 2, 3,4-tetrahidronaftilcarbonilo,

25 (8) pirrolidinilo que tiene aralquilo C<sub>7-12</sub>, o

(9) un grupo representado por la fórmula



35 en la que R<sup>15</sup> es aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo; r es 0 ó 1; y s es 0 ó 1;

R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno;

40 R<sup>8</sup> es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (5) aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo, (6) alcoxi C<sub>1-6</sub>, (7) ariloxi C<sub>6-10</sub> o (8) sulfamoilo;

R<sup>9</sup> es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo C<sub>1-6</sub> o (5) alcoxi C<sub>1-6</sub>;

45 R<sup>10</sup> es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C<sub>1-6</sub> o (4) alcoxi C<sub>1-6</sub>; y

n es 2 ó 3,

50 4. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que

R<sup>1</sup>

(1) está sin sustituir,

55 (2) es un átomo de hidrógeno,

(3) es alquilo C<sub>1-6</sub> o

60 (4) es alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;

R<sup>2</sup> es

65 (1) un átomo de hidrógeno,

(2) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') hidroxil, (2') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (3') aralquilo C<sub>7-12</sub>, (4') mono-alquilamino C<sub>1-6</sub> y (5') N-alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonil-N-alquilamino C<sub>1-6</sub>,

## ES 2 318 483 T3

- (3) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,
- (4) arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1') halógeno, (2') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (3') ciano y (4') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o
- (5) un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1') hidroxilo, (2') alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi, (3') aralquilo C<sub>7-12</sub> que tiene opcionalmente alcoxi C<sub>1-6</sub> y (4') aralquilo C<sub>7-12</sub>;

R<sup>3</sup>

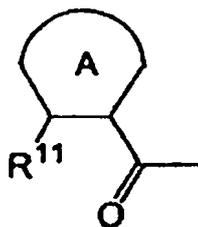
- (1) está sin sustituir,
- (2) es un átomo de hidrógeno o
- (3) es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>6</sup> es

- (1) un grupo representado por la fórmula



en la que el anillo A es ciclopentano, ciclohexano o biciclo[2.2.2]octano;

R<sup>11</sup> es

- (1') amino,
- (2') aralquilamino C<sub>7-12</sub>,
- (3') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') hidroxilo, (3'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (4'') di-alquilamino C<sub>1-6</sub> y (5'') morfolino,
- (9') cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilamino,
- (5') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilamino que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') alquilo C<sub>1-6</sub>, (4'') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (5'') hidroxilo-alquilo C<sub>1-6</sub>, (6'') alcoxi C<sub>1-6</sub>, (7'') carboxi y (8'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
- (6') aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilamino,
- (7') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,
- (8') (grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros)-carbonilamino,
- (9') piperidinocarbonilamino,
- (10') aril C<sub>6-10</sub>-sulfonilamino,
- (11') 3-alquil C<sub>1-6</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') hidroxilo, (2'') carboxi, (3'') alcoxi C<sub>1-6</sub> y (4'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,

## ES 2 318 483 T3

(12') 3-cicloalquil C<sub>3-8</sub>-ureído,

(13') 3-aryl C<sub>6-10</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4'') alquilo C<sub>1-6</sub>, (5'') alcoxi C<sub>1-6</sub> y (6'') metilendioxi,

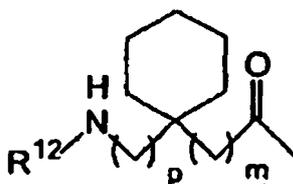
(14') 3-aralquil C<sub>7-22</sub>-ureído que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno y (2'') alcoxi C<sub>1-6</sub>,

(15') 3-(grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros)-ureído,

(16') piperidinoureído que tiene opcionalmente alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo o

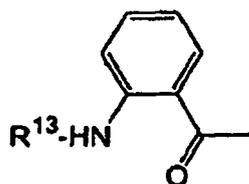
(17') ftalimido,

(2) un grupo representado por la fórmula



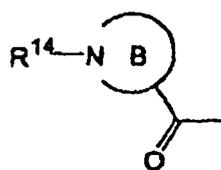
en la que R<sup>12</sup> es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub> o (3') aralquil C<sub>7-12</sub>-oxicarbonilo; m es 0 ó 1; y p es 0 ó 1,

(3) un grupo representado por la fórmula



en la que R<sup>13</sup> es aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo,

(4) un grupo representado por la fórmula



en la que el anillo B es un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina; R<sup>14</sup> es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aralquilo C<sub>7-12</sub>, (3') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, (4') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo, (5') aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilo o (6') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,

(5) alquenil C<sub>2-6</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1') carboxi, (2') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (3') aril C<sub>6-10</sub>-aminocarbonilo,

(6) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre (1') amino, (2') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilamino y (3') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,

(7) 1,2,3,4-tetrahidronaftilcarbonilo o

(8) pirrolidinilo que tiene aralquilo C<sub>7-12</sub>;

65 R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno;

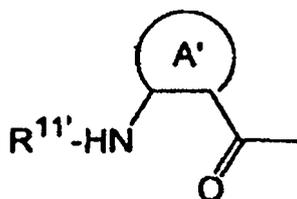
R<sup>8</sup> es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 3 halógenos, (5) aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo, (6) alcoxi C<sub>1-6</sub> o (7) ariloxi C<sub>6-10</sub>;

## ES 2 318 483 T3

R<sup>9</sup> es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo C<sub>1-6</sub> o (5) alcoxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>10</sup> es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C<sub>1-6</sub> o (4) alcoxi C<sub>1-6</sub>; y n es 2 ó 3.

- 5      5. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno.
6. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sup>2</sup> es
- 10      (1) alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1') alcoxi C<sub>1-6</sub> y (2') mono-alquilamino C<sub>1-6</sub>,
- (2) cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,
- 15      (3) arilo C<sub>6-10</sub> que tiene opcionalmente halógeno o
- (4) un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que tiene opcionalmente alquilo C<sub>1-6</sub>.
7. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sup>3</sup> es (1) un átomo de hidrógeno o (2) alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 20      8. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sup>6</sup> es
- (1) un grupo representado por la fórmula

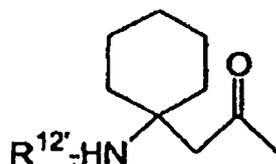


- 35      en la que el anillo A' es ciclohexano o biciclo[2.2.2]octano, R<sup>11'</sup> es
- (1') alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') hidroxilo, (3'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (4'') morfolino,
- 40      (2') aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') alquilo C<sub>1-6</sub>, (4'') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (5'') hidroxilo-alquilo C<sub>1-6</sub>, (6'') alcoxi C<sub>1-6</sub> y (7'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
- (3') aralquil C<sub>7-12</sub>-carbonilo,
- 45      (4') (grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros)-carbonilo,
- (5') alquil C<sub>1-6</sub>-aminocarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') hidroxilo, (2'') alcoxi C<sub>1-6</sub> y (3'') alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
- 50      (6') cicloalquil C<sub>3-8</sub>-aminocarbonilo,
- (7') aril C<sub>6-10</sub>-aminocarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno, (2'') ciano, (3'') halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4'') alquilo C<sub>1-6</sub>, (5'') alcoxi C<sub>1-6</sub> y (6'') metilendioxi,
- 55      (8') aralquil C<sub>7-12</sub>-aminocarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre (1'') halógeno y (2'') alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- (9') (grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros)-aminocarbonilo o
- 60      (10') piperidinoaminocarbonilo que tiene opcionalmente alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o

65

ES 2 318 483 T3

(2) un grupo representado por la fórmula



en la que R<sup>12'</sup> es aril C<sub>6-10</sub>-carbonilo.

15 9. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sup>8</sup> es un átomo de hidrógeno o halógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno o halógeno.

11. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno o halógeno.

20 12. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que n es 2.

13. N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida o una sal de la misma.

25 14. N-fenil-N'-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)urea o una sal de la misma.

30 15. 2-metil-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida o una sal de la misma.

16. N-((1R,2S)-2-[[3aR,9R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida o una sal de la misma.

35 17. 4-(1H-imidazol-2-il)-N-((1R,2S)-2-[[3aR,9R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida o una sal de la misma.

18. N'-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-N'-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]urea o una sal de la misma.

40 19. 4-ciano-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida o una sal de la misma.

45 20. N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-4-(trifluorometil)benzamida o una sal de la misma.

21. 9-(Dimetilamino)-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida o una sal de la misma.

50 22. N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-4-(trifluorometoxi)benzamida o una sal de la misma.

23. 4-(Difluorometoxi)-N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)benzamida o una sal de la misma.

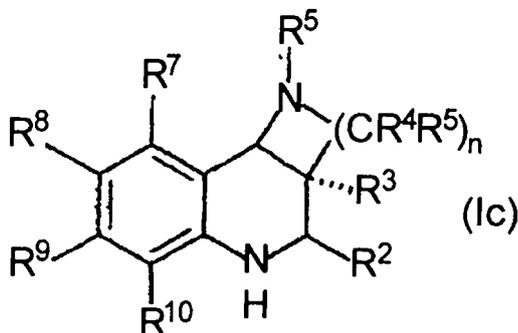
55 24. N-((1R,2S)-2-[[3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)ciclohexil)-4-(metilamino)benzamida o una sal de la misma.

25. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (Ic)

5

10

15



20

en la que R<sup>6'</sup> es

25

30

- (1) (grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A)-carbonilo,
- (2) alquenilcarbonilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A o
- (3) alquilcarbonilo que tiene sustituyentes seleccionados entre
  - (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A y
  - (ii) amino que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos hidrocarbonados que tienen opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A,

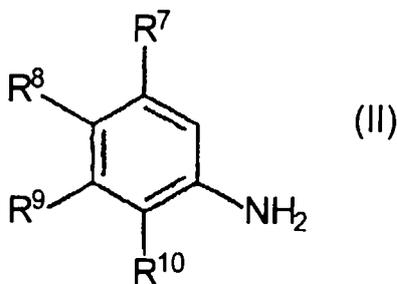
35

y los otros símbolos y el grupo de sustituyentes A son como se han definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, que comprende

- [1] someter un compuesto representado por la fórmula (II)

40

45



50

en la que cada símbolo es como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (III)

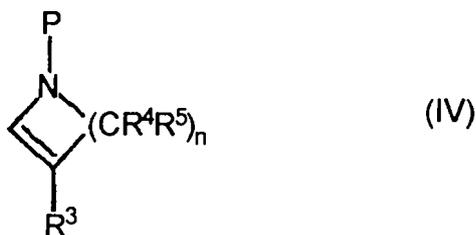


55

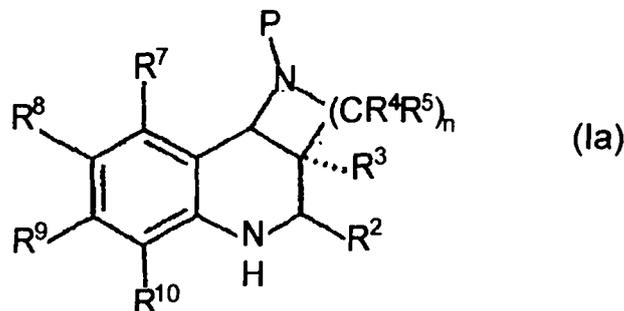
en la que R<sup>2</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, y un compuesto representado por la fórmula (IV)

60

65

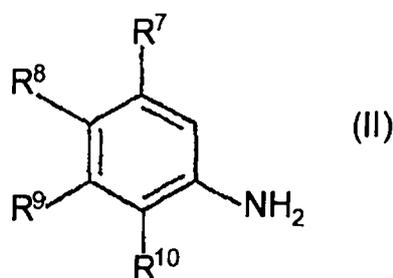


en la que P es un grupo protector, y los otros símbolos son como se han definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, a una reacción de condensación para dar un compuesto representado por la fórmula (Ia)



en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, y después eliminar el grupo protector P, o

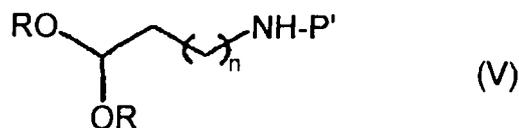
[2] someter un compuesto representado por la fórmula (II)



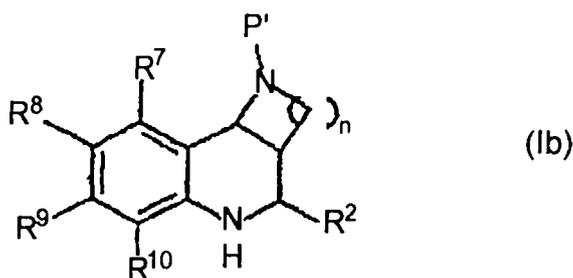
en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (III)



en la que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, y un compuesto representado por la fórmula (V)



en la que Rs son iguales o diferentes y en cada caso es alquilo C<sub>1-6</sub>, P' es un grupo protector, y n es como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, a una reacción de condensación para dar un compuesto representado por la fórmula (Ib)

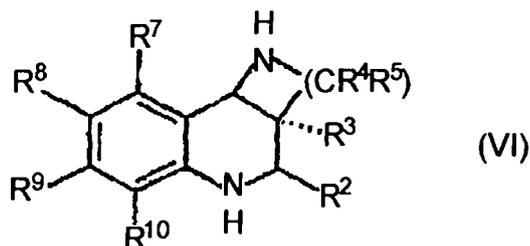


ES 2 318 483 T3

en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, y después eliminar el grupo protector P', y hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VI)

5

10



(VI)

15

en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo, que se ha obtenido en [1] o [2] anteriormente, con un compuesto representado por la fórmula (VII)



(VII)

20

en la que R<sup>8'</sup> es como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo.

26. Un antagonista del receptor NK2 que comprende un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal del mismo.

25

27. Un agente para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad dependiente de neuroquinina A que comprende un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal del mismo.

28. Un agente farmacéutico que comprende el compuesto de la reivindicación 1 ó 2.

30

29. El agente farmacéutico de la reivindicación 28, que es un antagonista del receptor NK2.

30. El agente farmacéutico de la reivindicación 28, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad dependiente de neuroquinina A.

35

31. El agente farmacéutico de la reivindicación 28, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades gastrointestinales funcionales.

32. El agente farmacéutico de la reivindicación 28, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de síndrome del intestino irritable o dispepsia no ulcerosa.

40

33. Uso del compuesto de la reivindicación 1 ó 2 para la producción de un antagonista del receptor NK2.

34. Uso del compuesto de la reivindicación 1 ó 2 para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad dependiente de neuroquinina A.

45

35. Uso del compuesto de la reivindicación 1 ó 2 para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades gastrointestinales funcionales.

50

55

60

65