Z0000425155056

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá, Colombia, S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax: (571) 6161889

61
59

2290/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00006270 00000001 Folios: 60
Fecha (AMD): 2000-01-25 15:52:55
Tramite : 002 PATENTES 3 1 REGISTRO/ 029 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 00006270
Solicitud de Patente en nombre de
NOVARTIS AG.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Santafé de Bogotá, en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, solicitante de la patente de la referencia, anexo al presente memorial el siguiente documento:

Copia certificada de la solicitud de Patente Número 9902938.1 presentada en la Gran Bretaña el día 10 de febrero de 1999, con la debida traducción de lo pertinente, incluyendo el capítulo reivindicatorio.

Señor Superintendente,

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

The Patent Office

INVESTOR IN PEOPLE

62
60

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

Signed P. Mahoney

Dated 22 November 1999

Patents Form 1/77

Patents Act 1977
(Rule 16)

THE PATENT OFFICE
10 FEB 1999
NEWPORT

The Patent Office

1/77

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1.	Your reference	**Case**	**4-30798/P1**
2.	Patent application number *(The Patent Office will fill in this part)*		11FEB99 E424244-1 D00524 P01/7700 0.00 - 9902938.1
3.	Full name, address and postcode of the or of each applicant *(underline all surnames)*	**NOVARTIS AG SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASEL SWITZERLAND**	10 FEB 1999 **9902938.1**
	Patent ADP number *(if you know it)*		7125487002
	If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation	**SWITZERLAND**	
4.	Title of invention	**Organic compounds**	
5.	Name of your agent *(If you have one)*		
	"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent *(including the postcode)*	**B.A. YORKE & CO. CHARTERED PATENT AGENTS COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD ISLEWORTH MIDDLESEX TW7 6NH**	
	Patents ADP number *(if you know it)*	**1800001**	

6.	If you are declaring priority from one ore more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and *(if you know it)* the or each application number	Country	Priority application number *(if you know it)*	Date of filing (day/month/year)
7.	If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application		Number of earlier application	Date of filing (day/month/year)
8.	Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? *(Answer 'Yes' if:* *a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or* *b) there is an inventor who is not named as an applicant, or* *c) any named applicant is a corporate body.* *(see note (d))*	**Yes**		

Pat ts Form 1/77

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form	
Description	**19**
Claim(s)	**4**
Abstract	
Drawing(s)	

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents	
Translations of priority documents	
Statement of inventorship and right to grant of a patent *(Patents Form 7/77)*	
Request for preliminary examination and search *(Patents Form 9/77)*	**YES**
Request for substantive examination *(Patents Form 10/77)*	
Any other documents *(please specify)*	

11. I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signature	Date
B.A. Yorke & Co.	**B.A. Yorke & Co.** **10.02.99**

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

Mrs. E. Cheetham
0181 560 5847

Warning

After an application for a patent has been filed. the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the united Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

a) *If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.*

b) *Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.*

c) *If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.*

d) *Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.*

e) *For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.*

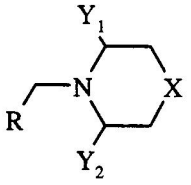
SUBSTITUTE

64
62

Organic Compounds

The present invention relates to novel piperidine and piperazine derivatives, their preparation, their use as pharmaceuticals and pharmaceutical compositions containing them.

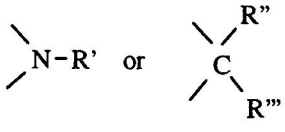
More particularly the invention provides a compound of formula I



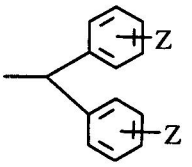
I

wherein

X is

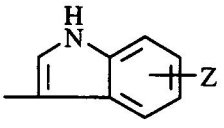


wherein R' is a group (a)

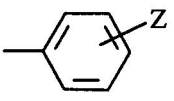


(a)

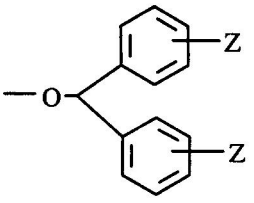
and either R" is H or OH and R'" is a group (b), (c) or (d)



(b)



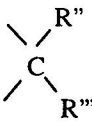
(c)



(d)

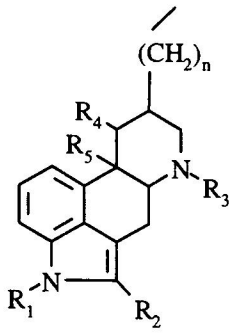
or R" and R'" each are a group (c),

wherein Z is H, halogen, trifluoromethyl, (C_{1-4})alkyl or (C_{1-4})alkoxy,

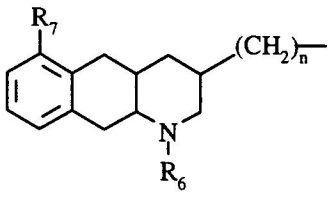
Y_1 and Y_2 are H or, when X is  wherein R" is H and R'" is a group (d),

Y_1 and Y_2 can also form together a $-CH_2-CH_2-$ bridge, and

R is a group (e) or (f)



(e)



(f)

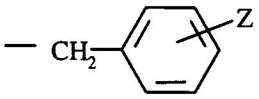
wherein

n is 0 to 3

R_1 is H, (C_{1-4})alkyl or $-SO_2-CH_3$

R_2 is H, halogen, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio or phenyl,

R_3 is H, (C_{1-4})alkyl or a group (g)



(g)

wherein Z is as defined above,

R_4 and R_5 each are H or together form a bond, or R_4 is H and R_5 is (C_{1-4})alkoxy,

R_6 is (C_{1-4}) alkyl or a group (g) and

R_7 is (C_{1-4}) alkoxy,

in free base or acid addition salt form.

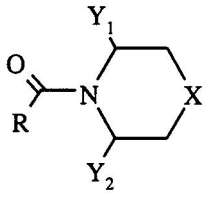
Halogen is fluorine, chlorine, bromine or iodine, preferably bromine, fluorine or chlorine.

Any alkyl, alkoxy and alkylthio radicals preferably are straight chain radicals. They preferably have 1 to 3 carbon atoms, more preferably they are methyl, methoxy and methylthio groups.

On account of the asymmetrical carbon atoms which may be present in the compounds of formula I and their salts, the compounds may exist in optically active form or in form of mixtures of optical isomers, eg in form of racemic mixtures. All optical isomers and their mixtures including the racemic mixtures are part of the present invention.

In a further aspect, the invention provides a process for the production of the compounds of formula I and their salts, whereby

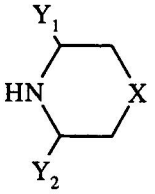
a) a compound of formula II



II

wherein X, Y_1, Y_2 and R are as defined above, is reduced or

b) a compound of formula III



III

wherein X, Y_1 and Y_2 are as defined above, is reacted with a compound of formula IV

$$R\text{-}CH_2\text{-}Q \qquad IV$$

wherein R is as defined above and Q is a halogen, mesyl or tosyl,

and the compounds of formula I thus obtained are recovered in free base or acid addition salt form.

Processes (a) and (b) are conventional reduction and N-substitution reactions which can be effected according to well-known methods, eg as described in the examples.

The intermediates of formula II can be obtained from compounds of formula III by conventional amide formation, eg with acids of formula R-COOH, R being as defined above, or reactive derivatives thereof.

The starting materials of formula III and IV are known or may be produced in analogous manner to known procedures, eg as described in the examples.

Compounds of formula I in optically pure form can be obtained from the corresponding racemates according to well-known procedures. Alternatively, optically pure starting materials can be used.

Acid addition salts may be produced in known manner from the free base forms and vice-versa. Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts for use in accordance with the present invention include for example the fumarate, the naphthalene-1,5-disulfonate, the succinate and the m-tartrate.

The compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable acid additon salts hereinafter referred to collectively as "agents of the invention", exhibit pharmacological activity and are, therefore, useful as pharmaceuticals.

In particular the agents of the invention inhibit the formation of β-amyloid (Aβ) peptide into neurotoxic fibrils, thereby acting to prevent or slow down the accumulation of amyloid protein deposits in the brain.

The activity of the agents of the invention in inhibiting Aβ fibril formation is determined in vitro in the following assays:

a) Thioflavin T fluorescence assay

Fibril formation at 37°C in the presence or the absence of the inhibitors is measured by the increase in thioflavine T fluorescence (Levine et al., 1993, 1997). All experiments are carried out with Aβ 1-40, obtainable from BACHEM. To 100 μM Aβ in a buffer containing 20 mM phosphate and 120 mM NaCl plus 3 μM thioflavine T, final pH 7.4, equimolar and subequimolar amounts of inhibitor are added (ratio inhibitor: Aβ 1:1, 1:3, 1:10). The assay is carried out at 37°C in 96-well fluorescence plates. Fluorescence measurements (excitation wavelength 450 nm, emission wavelength 482 nm) are done at daily intervals for at least 10 days. A thioflavine T fluorescence signal can only be observed in the presence of fibrillar Aβ. The time-point of the fibril formation is therefore assessed indirectly, by taking the time of the first statistically significant increase of the fluorescence signal over background (tc, time-point for the control). The activity of a test substance in delaying the fibril formation can be measured, for example, by

dividing the time t of the first statistically significant increase in the fluorescence signal over background in the presence of the inhibitor, by the time tc of the control without inhibitor (t/tc).

In the seeded fluorescence assays, 1% of Aβ fibrils stemming from previous experiments are added to the incubation solutions. Seeding accelerates fibril formation considerably. Substances active in this test are thought to block the addition of Aβ monomers/oligomers to fibrils.

With the agents of the invention, amyloid fibril formation is significantly delayed in these assays.

b) Turbidity assay

Aβ fibril formation *in vitro* is greatly accelerated by shaking the solution. The progressive fibril formation can be assessed by turbidity measurements at OD 405 nm. All experiments are carried out with Aβ 1-40, obtainable from BACHEM. To 100 µM Aβ in a buffer containing 20 mM phosphate and 120 mM NaCl, final pH 7.4, equimolar and subequimolar amounts of inhibitor are added (ratio inhibitor : Aβ 1:1, 1:3, 1:10). The assay is carried out in 96-well plates shaken at room temperature. Turbidity measurements are done in 10-minute intervals for 2.5 hours, then in 30-minute intervals for another 1.5 hours. Turbidity is assessed by measuring the optical density (OD) at 405 nm. The time-point of the fibril formation is assessed by taking the time of the first statistically significant increase of the OD_{405nm} signal over background (tc, time-point for the control). The activity of a test substance in delaying fibril formation can be measured, for example, by dividing the time t of the first statistically significant increase in the OD_{405nm} signal over background in the presence of the inhibitor, by the time tc of the control without inhibitor (t/tc).

In the seeded turbidity assays, 1% of Aβ fibrils stemming from previous turbidity experiments are added to the incubation solutions. Seeding furthermore accelerates the appearance of turbidity by a factor of 1.5 to 2. Substances active in this test are thought to block the addition of Aβ monomers/oligomers to fibrils.

With the agents of the invention, amyloid fibril formation is significantly delayed in these assays.

The agents of the invention are therefore useful for the treatment of any condition responsive to Aβ accumulation or deposition in brain tissue in patients suffering from or susceptible to said conditions.

More particularly the agents of the invention are useful for the treatment of amyloidoses, such as Alzheimer's disease, Down's syndrome and multi-infarct dementia, or cerebral haemorrhage with amyloidosis.

For the above-mentioned indications, the appropriate dosage will of course vary depending upon, for example, the compound employed, the host, the mode of administration and the nature and severity of the condition being treated. However, in general, satisfactory results in animals are indicated to be obtained at a daily dosage of from about 0.01 to about 100, preferably from about 0.1 to about 50 mg/kg animal body weight. In larger mammals, for example humans, an indicated daily dosage is in the range from 1 to about 500, preferably from about 5 to about 300 mg of an agent of the invention conveniently administered, for example, in divided doses up to four times a day or in sustained release form.

The agent of the invention may be administered by any conventional route, in particular enterally, preferably orally, for example in the form of tablets or capsules, or parenterally, for example in the form of injectable solutions or suspensions.

In accordance with the foregoing, the present invention also provides an agent of the invention, for use as a pharmaceutical, e.g. for the treatment of conditions resulting from Aβ accumulation or deposition in brain tissue.

The present invention furthermore provides a pharmaceutical composition comprising an agent of the invention in association with at least one pharmaceutical carrier or diluent. Such compositions may be manufactured in conventional manner. Unit dosage forms contain, for example, from about 0.25 to about 150, preferably from about 1 to about 25 mg of a compound according to the invention.

Moreover the present invention provides the use of an agent of the invention, for the manufacture of a medicament for the treatment of any condition mentioned above.

In still a further aspect the present invention provides a method for the treatment of any condition mentioned above, in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of an agent of the invention.

The following examples illustrate the invention. The temperatures are given in degrees Celsius and are uncorrected.

Example 1: **[3S,4aR,10aR]-3-{2-[4,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline**

a) A mixture of [3R,4aR,10aR]-methanesulfonic acid 6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinolin-3-ylmethyl ester (12.3g, 36.3 mmol) and potassium cyanide (4.72 g, 72.6 mmol) in DMSO (160 ml) is heated at 100° for 1 hour in the presence of catalytic amounts of potassium iodide (50 mg). The yellow cold solution is diluted with ethyl acetate (600 ml) and washed thoroughly with water and brine. The organic phase is dried with sodium sulfate, decolorized with activated charcoal, filtered and concentrated in vacuo to give 7.9 g (29 mmol, 81 %) of the nitrile as a white solid. m.p. 130-133°. TLC 0.2 (silica, 10:1 ethyl acetate:MeOH).

b) A solution of the above nitrile (7.7 g, 28.5 mmol) in dry methanol (200 ml) is saturated with dry, gaseous HCl under external cooling and is then refluxed for 3.5 hours. The cold reaction mixture is carefully neutralized with a sat. $KHCO_3$ –solution. The milky residue is diluted with ethyl acetate (500 ml) and washed with water and brine. The organic phase is dried with sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the methyl ester as a white solid 8.3 g (27.3 mmol, 96 %). m.p. 105-108°. TLC 0.18 (silica, 10:1 ethyl acetate:MeOH).

c) The above ester (8.2g, 26.9 mmol) is dissolved in 40 ml THF and 40 ml MeOH and is treated carefully with NaOH (1M, 37.6 ml, 37.6 mmol) at room temperature. The final product is precipitated with the addition of tert.-butyl-methylether. The chilled precipitate is filtered, washed with cold tert.-butyl-methylether/MeOH 3:1 (25 ml) and dried at 50° in the oven at reduced pressure. White powder 8.6 g (27.6 mmol, 100 %). m.p. 264-268 °. FAB-MS: 334 $(M+Na)^+$, 312 $(M+H)^+$.

d) The so obtained [3S, 4aR, 10aR]-(6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-3-yl)-acetic acid sodium salt (0.5 g, 1.6 mmol) is suspended in dry DMF (50 ml) and THF (50 ml) at 0°. N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid hydrochloride (340 mg, 1.76 mmol) and hydroxybenzotriazole (240 mg, 1.76 mmol) are added and the solution is

stirred for 45 min. 4,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-piperidine (0.476 g, 1.6 mmol) is added and the solution is kept at room temperature for 22 hours. The reaction mixture is quenched with sat. $NaHCO_3$, diluted with ethyl acetate and washed carefully with water and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. White foam 0.6 g (1.0 mmol, 66 %). TLC 0.5 (silica, 60:5:1 dichloromethane:MeOH:AcOH), ESI-MS: 569.

e) To a solution of the above amide (0.6 g, 1.0 mmol) in THF (30 ml) is added lithium aluminum hydride (0.12 g, 3.2 mmol) at room temperature. After 1 day sat. potassium carbonate solution (2.5 ml) is added followed by 2 spatula of hyflo. The white suspension is filtered and washed with ethyl acetate. The filtrate is washed with water and brine, the organic phase is dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. To the yellow residue dissolved in ethanol is added succinic acid (0.33 g, 2.8 mmol, 1.5 aeq.) to form the succinate salt. The white solid is recrystallized once from ethanol. 0.66 g (78 %). M.p. 138-142° (disuccinate). ESI-MS: 555 $[MH]^+$. $[a]_D$ -46.1 (c=0.915, H_2O).

The following compounds of formula I are prepared analogously to Example 1:

Example 2: **[3S,4aR,10aR]-3-{2-[4-(1-H-Indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline**

M.p. 215-217° (disuccinate). ESI-MS: 458 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –91.9 (c=0.785, DMF).

Example 3: **[3S,4aR,10aR]-4-(4-Chloro-phenyl)-1-[2-(6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinolin-3-yl)-ethyl]-piperidin-4-ol**

M.p. 212-215° (disuccinate). ESI-MS: 469 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –58.1 (c=0.79, DMF).

Example 4: **[3S,4aR,10aR]-3-[2-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-ethyl]-6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline**

M.p. 176-178° (disuccinate). ESI-MS: 551 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –51.4 (c=1.01, DMF).

Example 5: **[3S,4aR,10aR]-3-[2-(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-ethyl]-6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline**

M.p. 140-148° (free base). ESI-MS: 510 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –78.9 (c=0.73, DMF).

The following compounds of formula I are prepared analogously to Example 1 using sodium [3R, 4aR, 10aR]-6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-3-carboxylate :

Example 6: **[3S,4aR,10aR]-3-[4-(1-H-Indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline**

M.p. 220-223° (free base). ESI-MS: 444 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –85.1 (c=1.12, DMF).

Example 7: **[3S,4aR,10aR]-4-(4-Chloro-phenyl)-1-(6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinolin-3-ylmethyl)-piperidin-4-ol**

M.p. 202-204° (free base). ESI-MS: 455 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –86.8 (c=0.825, DMF).

Example 8: **[3S,4aR,10aR]-3-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl)-6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline**

M.p. 83-92° (free base). ESI-MS: 537 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –70.3 (c=1.08, MeOH).

Example 9: **[3R,4aS,10aS]-3-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl)-6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline**

M.p. 111-117° (free base). ESI-MS: 537 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +70.0 (c=1.055, MeOH).

Example 10: **[3S,4aR,10aR]-3-(4-Benzhydryl-piperazin-1-ylmethyl)-6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline**

M.p. 278-280° (naphthalene-1,5-disulphonate). ESI-MS: 496 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –37.7 (c=0.79, DMF).

Example 11: **[3S,4aR,10aR]-3-[4,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline**

M.p. 216-219° (fumarate). ESI-MS: 541 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –51.2 (c=0.755, DMF).

Example 12: **[6aR,9R]-9-[2-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-ethyl]-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

a) To a suspension of homolysergic acid (7.6g, 27 mmol) in DMF (200 ml) is added pyridine (48 ml) and propanephosphonic acid anhydride (50 % in DMF, 48 ml) at room temperature. After 10 hours endo-3-benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane (7.9g,27 mmol) in THF (20 ml) is added. After 3 days toluene (500 ml) is added and the reaction mixture is concentrated in vacuo to about 150 ml. A second portion of toluene (500 ml) is added and concentrated again to about 150 ml. The resulting solution is poured onto iced water (500 ml) and made alkaline with ammonia. The resulting grey precipitate is filtered, washed with water and dried in the oven. The crude product is recrystallized from chloroform:MeOH 1:1. 9.76 g (65 %). M.p. 246-252°. ESI-MS: 558 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +59.5 (c=0.985, chloroform:MeOH 1:1).

b) The above amide (9.76 g, 17.5 mmol) is added portionwise to a suspension of lithium aluminum hydride (2g, 52 mmol) in THF (235 ml) at room temperature under argon atmosphere. After 20 hours at room temperature sat. potassium carbonate solution (10.5 ml) is added carefully under cooling. After 2 hours hyflo is added and the reaction mixture is filtered, washed with THF and the filtrate is concentrated in vacuo. The crude oil is dissolved in hot ethyl acetate/tert.-butyl-methylether, decolorized with activated charcoal and filtered. The filtrate is reduced in volume until the first crystals appear and put aside for crystallization. 6.7 g (70 %). M.p. 165-166° . ESI-MS: 544 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +36.5 (c=1.14, MeOH).

The following compounds of formula I are prepared analogously to Example 12:

Example 13: **[6aR,9R]-9-{2-[4,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 184-187° (free base, decomposition). ESI-MS: 548 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +40.2 (c=1.03, DMF).

Example 14: **[6aR,9R]-9-{2-[4-(1-H-Indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 184-187° (EtOH, free base, decomposition). ESI-MS: 451 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +42.5 (c=1.07, chloroform).

Example 15: **[6aR,9R]-4-(4-Chloro-phenyl)-1-[2-(7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-yl)-ethyl]-piperidin-4-ol**

M.p. 154-157° (ethyl acetate, free base). ESI-MS: 464, 462 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +38.3 (c=1.01, DMF).

Example 16: **[6aR,9R]-9-[2-(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-ethyl]-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 165-169° (ethyl acetate, free base). ESI-MS: 503 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +40.5 (c=1.01, MeOH).

Example 17: **[6aR,9S]-9-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl)-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

A mixture of lysergol-8-methane sulphonate (4.19 g, 12.61 mmol) and endo-3-benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane (7.4 g, 25.22 mmol) in dimethylacetamide (8.4 ml) is heated at 125° under argon for 1hour. The dark reaction mixture is diluted with ethyl acetate (400 ml) and washed with 2 N NaOH, water and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate, decolorized with activated charcoal, filtered and concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate + 1% ammonia, then ethyl acetate:EtOH:ammonia 9:1:0.1) yields a crude compound that is triturated with pentane, filtered and washed with pentane and finally dried at 120° in high vac. 3.07 g (5.8 mmol, 46 %). M.p. 173° (dec.). ESI-MS: 530 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +17.5 (c=0.4, MeOH).

The following compound of formula I is prepared analogously to Example 17.

Example 18: **[6aR,9S]-9-(4-Benzhydryl-piperazin-1-ylmethyl)-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. >200° (free base,decomposition). ESI-MS: 489 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +30.7 (c=0.815, MeOH).

The following compounds of formula I are prepared analogously to Example 17, using 1-methyl-lysergol-8-methane sulphonate.

Example 19: **[6aR,9S]-4-(4-Chloro-phenyl)-1-(4,7-dimethyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-ylmethyl)-piperidin-4-ol**

M.p. 101-107° (tert.-butyl-methylether). ESI-MS: 462 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +35.4 (c=1.025, chloroform).

Example 20: **[6aR,9S]-9-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl)-4,7-dimethyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 172-175° (free base). ESI-MS: 544 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +20.8 (c=0.845, DMF).

Example 21: **[6aR,9S]-9-(4-Benzhydryl-piperazin-1-ylmethyl)-4,7-dimethyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 172-175° (free base). ESI-MS: 503 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +18.9 (c=1.04, DMF).

The following compounds of formula I are prepared analogously to Example 17, using 2-chlorolysergol-8-methane sulphonate, prepared as follows:

To a suspension of lysergol-8-methane sulfonate (5g, 15 mmol) in acetonitrile (290 ml) is added boron trifluoride diethyl etherate (7.25 ml) at – 5° under inert atmosphere (N_2) followed by the addition of sulfurylchloride (1.35 ml) in dichloromethane (115 ml) at the same temperature. After 1 hour the solution is quenched with 2M ammonia (100 ml), diluted with dichloromethane (200 ml) and washed with water and brine. The organic phase is dried with sodium sulfate and treated with activated charcoal, filtred and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography (ethyl acetate : dichloromethane 1:1) of the concentrate affords 3.3 g (9 mmol, 60 %) of the compound. m.p. 125° (broad, decomposition). EI-MS: 366.

Example 22: **[6aR,9S]-9-[4,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-5-chloro-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. >204° (free base, decomposition). ESI-MS: 570, 568 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +38.4 (c=1.01, dichloro-methane).

Example 23: **[6aR,9S]-1-(5-Chloro-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-ylmethyl)-4-(4-chloro-phenyl)-piperidin-4-ol**

M.p. >192° (free base, decomposition). FAB-MS: 486, 484, 482 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +23.1 (c=0.935, DMF).

Example 24: **[6aR,9S]-9-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl)-5-chloro-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 164-169° (m-tartrate). FAB-MS: 564 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +20.5 (c=1.105, pyridine).

Example 25: **[6aR,9S]-9-(4-Benzhydryl-piperazin-1-ylmethyl)-5-chloro-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 208° (free base, decomposition). FAB-MS: 525, 523 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +26.9 (c=1.01, dichloromethane).

The following compounds of formula I are prepared analogously to Example 17, using 9,10-dihydrolysergol-8-methane sulphonate.

Example 26: **[6aR,9S,10aR]-9-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl)-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 137-142° (ethyl acetate, free base). ESI-MS: 532 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –48.0 (c=1.03, MeOH).

Example 27: **[6aR,9S,10aR]-9-(4-Benzhydryl-piperazin-1-ylmethyl)-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 230-233° (ethyl acetate, free base). ESI-MS: 491 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ – 45.5 (c=1.05, dichloromethane).

The following compounds of formula I are prepared analogously to Example 17, using 2-chloro-9,10-dihydrolysergol-8-methane sulphonate:

Example 28: **[6aR,9S,10aR]-9-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl)-5-chloro-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 162-168° (EtOH, 1.4xfumarate). ESI-MS: 566 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –42.8 (c=0.85, DMF).

Example 29: **[6aR,9S,10aR]-9-(4-Benzhydryl-piperazin-1-ylmethyl)-5-chloro-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 250° (ethyl acetate, free base, decomposition). ESI-MS: 525 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ – 57.7 (c=0.96, chloroform).

The following compounds of formula I are prepared analogously to Example 17, using 2-bromo-9,10-dihydrolysergol-8-methane sulphonate, prepared as follows:

To a suspension of 9,10-dihydrolysergol-8-methane sulfonate (10g, 29.9 mmol) in dry THF (400 ml) is added tris-2-pyrrolidone-perbromide hydrobromide (20 g, 40 mmol) dissolved in THF (100 ml) at room temperature. After 24 hours the reaction mixture is made alkaline with 2N ammonia and is diluted with ethyl acetate (300 ml). The organic phase is washed with water and brine, dried over sodium sulfate, treated with activated charcoal, filtered and concentrated in vacuo. The crude product is recrystallized from ethyl acetate. 8.2 g (19.8 mmol, 66 %). m.p. 169-171°. TLC 0.4 (silica, toluene:EtOH 5:1).

Example 30: **[6aR,9S,10aR]-9-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl)-5-bromo-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 109-114° (free base). ESI-MS: 612, 610 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –61.3 (c=0.945, DMF).

Example 31: **[6aR,9S,10aR]-9-(4-Benzhydryl-piperazin-1-ylmethyl)-5-bromo-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 255° (ethyl acetate, free base, decomposition). ESI-MS: 571, 569 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ – 57.3 (c=1.005, chloroform).

The following compounds of formula I are prepared analogously to Example 17, using 6-ethyl-9,10-dihydrolysergol-8-methane sulphonate.

Example 32: **[6aR,9S,10aR]-9-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl)-7-ethyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 175-178° (free base). ESI-MS: 546 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –42.7 (c=0.985, chloroform).

Example 33: **[6aR,9S,10aR]-9-(4-Benzhydryl-piperazin-1-ylmethyl)-7-ethyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 203-205° (isopropanol, free base). ESI-MS: 505 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –44.6 (c=0.985, chloroform).

The following compounds of formula I are prepared analogously to Example 17, using homo-9,10-dihydrolysergol-8-methane sulphonate.

Example 34: **[6aR,9S,10aR]-9-[2-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-ethyl]-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 168-169° (tert.-butyl-methylether, free base). ESI-MS: 546 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –44.2 (c=1.06, chloroform).

Example 35: **[6aR,9S,10aR]-9-[2-(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-ethyl]-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 206-212° (free base). ESI-MS: 505 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –51.5 (c=1.13, MeOH).

The following compounds of formula I are prepared analogously to Example 17, using 10α-methoxy-lumilysergol-8-methane sulphonate.

Example 36: **[6aR,9S,10aS]-9-[4,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 215-222° (ethyl acetate/MeOH, free base). ESI-MS: 566 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –1.8 (c=1.03, DMF).

Example 37: **[6aR,9S,10aS]-9-[4-(1-H-Indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 222-227° (isopropanol, free base). ESI-MS: 469 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –2.3 (c=1.03, DMF).

Example 38: **[6aR,9S,10aS]-4-(4-Chloro-phenyl)-1-(10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-ylmethyl)-piperidin-4-ol**

M.p.144-148° (ethyl acetate, free base). ESI-MS: 482, 480 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –8.7 (c=1.04, DMF).

Example 39: **[6aR,9S,10aS]-1-(10a-Methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-ylmethyl)-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperidin-4-ol**

M.p.135-140° (ethyl acetate/cyclohexane, free base). ESI-MS: 514 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –2.3 (c=0.97, chloroform).

Example 40: **[6aR,9S,10aS]-4-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-(10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-ylmethyl)-piperidin-4-ol**

M.p.143-146° (ethyl acetate/cyclohexane, free base). ESI-MS: 550, 548 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –5.9 (c=1.0, chloroform).

Example 41: **[6aR,9S,10aS]-9-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl)-10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p.238-243° (dichloromethane/MeOH, free base). ESI-MS: 562 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –4.9 (c=0.975, DMF).

Example 42: **[6aR,9S,10aS]-9-(4-Benzhydryl-piperazin-1-ylmethyl)-10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p.:glassy residue ESI-MS: 521 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –9.2 (c=1.075, chloroform).

The following compounds of formula I are prepared analogously to Example 17, using homo-10α-methoxy-lumilysergol-8-methane sulphonate prepared as follows:

To [6aR,9R,10aS]-2-(10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-yl)-ethanol (6.2 g, 20.6 mmol in dry pyridine (100 ml) is added methanesulfonyl chloride (4.8 ml, 62 mmol) at 0°. After 2.5 hours at room temperature the reaction mixture is made alkaline with sat. K_2CO_3 solution. The resulting solution is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Residual pyridine is removed with repeated treatment with toluene on the rotary evaporator. The brownish powder is triturated with diisopropylether, filtered and dried at 70° at reduced pressure. 6.04 g (15.98 mmol, 77 %). m.p. 124-128° (broad). ESI-MS: 379.

Example 43: **[6aR,9R,10aS]-9-{2-[4,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 129-136° (ethyl acetate/pentane, free base). ESI-MS: 580 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –12.0 (c=1.04, MeOH).

Example 44: **[6aR,9R,10aS]-9-{2-[4-(1-H-Indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 153-156° (ethyl acetate/pentane, free base). ESI-MS: 483 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –12.2 (c=0.995, MeOH).

Example 45: **[6aR,9R,10aS]-4-(4-Chloro-phenyl)-1-[2-(10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-yl)-ethyl]-piperidin-4-ol**

M.p. 133-139° (ethyl acetate/pentane, free base). ESI-MS: 496, 494 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ –12.6 (c=1.03, MeOH).

Example 46: **[6aR,9R,10aS]-9-[2-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-ethyl]-10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 156-165° (EtOH, 1.5 fumarate). ESI-MS: 576 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ + 2.4 (c=0.84, DMF).

Example 47: **[6aR,9R,10aS]-9-[2-(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-ethyl]-10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 130° (ethyl acetate/pentane, broad, free base). ESI-MS: 535 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ – 10.4 (c=0.99, MeOH).

The following compounds of formula I are prepared analogously to Example 17, using 2-bromo-10α-methoxy-lumilysergol-8-methane sulphonate, prepared as follows:

To a solution of [6aR,9R,10aS]-methanesulfonic acid 10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-ylmethyl ester (1.82 g, 5 mmol) in dioxane (27 ml) is added N-

bromosuccinimid (979 mg, 5.5 mmol) in small portions at room temperature. After 2.5 hours the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and iced water, made alkaline with 2 M ammonia, washed with water and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The crude product is filtered through basic aluminum oxide and eluted with ethyl acetate. Brown solid 1.98 g (4.47 mmol, 74 %). m.p. 198° (decomposition).

Example 48: **[6aR,9S,10aS]-9-[4,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-piperidin-1-ylmethyl]-5-bromo-10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 167-172° (EtOH, 1.5xtartrate). ESI-MS: 646, 644 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ + 17.8 (c=1.02, DMF).

Example 49: **[6aR,9S,10aS]-5-Bromo-9-[4-(1-H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 160-170° (EtOH, di-tartrate, decomposition). ESI-MS: 549, 547 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ + 15.4 (c=0.995, DMF).

Example 50: **[6aR,9S,10aS]-1-(5-Bromo-10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-ylmethyl)-4-(4-chloro-phenyl)-piperidin-4-ol**

M.p. 150-160° (EtOH, di-tartrate, decomposition). ESI-MS: 560, 558 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ + 13.0 (c=1.035, DMF).

Example 51: **[6aR,9S,10aS]-9-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl)-5-bromo-10a-methoxy-7-methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 204-208° (EtOH, di-tartrate, decomposition). ESI-MS: 642, 640 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ + 15.2 (c=0.995, DMF).

The following compound of formula I is prepared analogously to Example 17, using 2-phenyl-9,10-dihydrolysergol-8-methane sulphonate prepared as follows:

A mixture of 2-bromo-9,10-dihydrolysergol (0.6 g, 1.79 mmol), phenylboronic acid (0.25 g, 2.05 mmol), Pd(II)acetate (13 mg) and tri(o-tolyl)phosphin (28 mg) in toluene (50 ml), EtOH (0.9 ml) and 2M Na_2CO_3 (3 ml) is stirred at 90° under argon for 5 hours. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate (250 ml) and washed with water and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate, decolorized with activated charcoal, filtered and concentrated in vacuo. The yellow residue is recrystallized from methanol/tert.-butyl-methylether. White crystals 230 mg (0.7 mmol, 38 %). m.p. 204-211°.

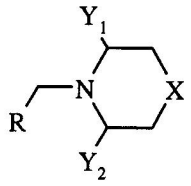
To the above 2-phenyl-9,10-dihydrolysergol (230 mg, 0.69 mmol) in pyridine (10 ml) is added methanesulfonyl chloride (161 µl, 2.07 mmol) at 0°. After 1 hour at room temperature the greenish reaction mixture is made alkaline with 2M ammonia. The resulting solution is diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Residual pyridine is removed with repeated treatment with toluene on the rotary evaporator. Yellowish oil 270 mg (0.66 mmol, 95 %). FAB-MS: 411 $(M+H)^+$.

Example 52: **[6aR,9S,10aR]-9-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl)-7-methyl-5-phenyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinoline**

M.p. 115-135° (EtOH, free base). ESI-MS: 608 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ – 58.6 (c=0.915, DMF).

CLAIMS:

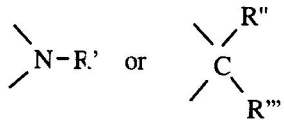
1. A compound of formula I



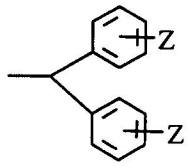
I

wherein

X is

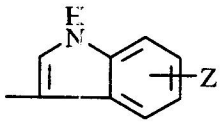


wherein R' is a group (a)

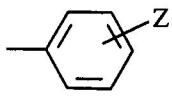


(a)

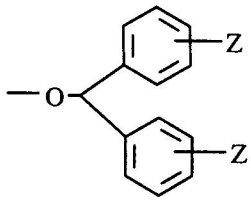
and either R" is H or OH and R"' is a group (b), (c) or (d)



(b)



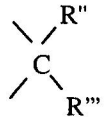
(c)



(d)

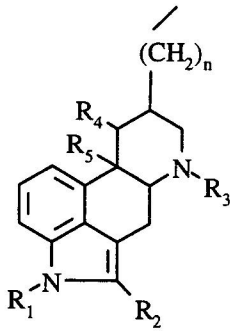
or R" and R"' each are a group (c),

wherein Z is H, halogen, trifluoromethyl, (C_{1-4})alkyl or (C_{1-4})alkoxy,

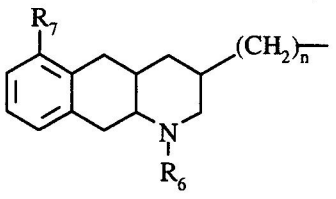
Y_1 and Y_2 are H or, when X is  wherein R" is H and R"' is a group (d),

Y_1 and Y_2 can also form together a $-CH_2-CH_2-$ bridge, and

R is a group (e) or (f)



(e)



(f)

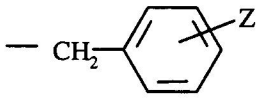
wherein

n is 0 to 3

R_1 is H, (C_{1-4})alkyl or -SO_2-CH_3

R_2 is H, halogen, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio or phenyl,

R_3 is H, (C_{1-4})alkyl or a group (g)



(g)

wherein Z is as defined above,

R_4 and R_5 each are H or together form a bond, or R_4 is H and R_5 is (C_{1-4})alkoxy,

R_6 is (C_{1-4}) alkyl or a group (g) and

R_7 is (C_{1-4}) alkoxy,

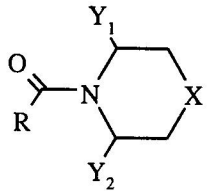
in free base or acid addition salt form.

2. [3S, 4aR, 10aR]-3-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl)-6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline in free base or acid addition salt form.

3. [6aR, 9R]-9-[2-(endo-3-Benzhydryloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-ethyl]-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydro-indolo[4,3-g]quinoline in free base or acid addition salt form.

4. A process for the preparation of a compound of formula I as defined in claim 1, or a salt thereof, which includes the step of

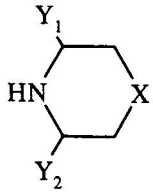
a) reducing a compound of formula II



II

wherein X, Y_1, Y_2 and R are as defined in claim 1, or

b) reacting a compound of formula III



III

wherein X, Y_1 and Y_2 are as defined in claim 1, with a compound of formula IV

$$R\text{-}CH_2\text{-}Q \qquad IV$$

wherein R is as defined in claim 1 and Q is halogen, mesyl or tosyl,
and recovering the thus obtained compound of formula I in free base or acid addition salt form.

5. A compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use as a pharmaceutical.

6. A compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use in the treatment of any state resulting from Aβ accumulation or deposition in brain tissue.

7. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, in association with a pharmaceutical carrier or diluent.

8. The use of a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, as a pharmaceutical for the treatment of any state resulting from Aβ accumulation or deposition in brain tissue.

9. The use of a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for the manufacture of a medicament for the treatment of any state resulting from Aβ accumulation or deposition in brain tissue.

10. A method for the treatment of any state resulting from Aβ accumulation or deposition in brain tissue, in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form

(Emblema) (Logotipo)

INVERSIONISTA EN LA GENTE

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
Gales del Sur
NP10 8QQ

Yo, el suscrito, siendo un funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de Desregulación y Contratación Externa de 1994, para firmar y expedir certificados a nombre del Contralor General, mediante la presente certifico que el anexo es una copia fiel de los documentos tal como se presentaron originalmente en relación con la Solicitud de Patente identificada en los mismos.

De acuerdo con las Reglas de Patentes (Re-registro de Sociedades) de 1982, si una sociedad nombrada en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se ha re-registrado, de acuerdo con la Ley de Sociedades de 1980, con el mismo nombre que aquél con el que se registró inmediatamente antes del re-registro, salvo por la sustitución como, o la inclusión como, la última parte del nombre con las palabras

"sociedad pública limitada" o sus equivalentes en Galo, las referencias al nombre de la sociedad en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se tratarán como referencias al nombre con el cual así se re-registró.

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad pública limitada" pueden ser reemplazadas por s.p.l., spl, S.P.L., ó SPL.

El re-registro según la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal, sino que meramente sujeta a la sociedad a ciertas reglas adicionales de la ley de sociedades.

Firma: (Firmado)

Fecha: 22 de noviembre de 1999.

Una Agencia Ejecutiva del Departamento
de Comercio e Industria

(Aparece un sello móvil de la Oficina de Patentes).

1/77

Ley de Patentes de 1977

(Regla 16)

(Aparece un sello ovalado impreso con la siguiente leyenda:

LA OFICINA DE PATENTES

10 DE FEBRERO DE 1999

RECIBIDO PERSONALMENTE).

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

SOLICITUD PARA LA CONCESION DE UNA PATENTE

(Ver las notas al reverso de esta forma. También puede obtener un folleto de explicaciones en la Oficina de Patentes, para ayudarle a llenar esta forma).

---

1. Su referencia: Caso: 4-30798/P1

---

2. Número de Solicitud de Patente:
(La Oficina de Patentes llenará esta parte)

11-FEB-99 E424244-1 00524----------

P01/7700 0.00 - 9902938.1

10 DE FEBRERO DE 1999

9902938.1

---

3. Nombre completo, domicilio, y código postal de cada solicitante (subraye todos los apellidos):

NOVARTIS AG

SCHWARZWALDALLEE 215

4058 BASILEA

SUIZA

Número ADP de Patentes (si lo conoce):

7125487002

Si el solicitante es un cuerpo corporativo, dé el país/estado de su incorporación:

SUIZA

---

4. Título de la invención:

Compuestos Orgánicos

---

5. Nombre de su agente (si tiene alguno):

B. A. YORKE & CO.

AGENTES DE PATENTES AUTORIZADOS

"Dirección para notificaciones" en el Reino Unido, a

donde se debe enviar toda la correspondencia (incluyendo el código postal):

COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD

ISLEWORTH

MIDDLESEX TW7 6NH

Número ADP de Patentes (si lo conoce):

1800001

---

6. Si está declarando prioridad a partir de una o más solicitudes de patente anteriores, dé el país y la fecha de presentación de cada una de estas solicitudes anteriores, y (si lo conoce) cada número de solicitud:

País: - - -

Número de solicitud de prioridad (si lo sabe): - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

---

7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de otra manera de una solicitud del Reino Unido anterior, dé el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior:

Número de solicitud anterior: - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

---

8. ¿Es una declaración de invención y del derecho de otorgar una patente requerida en apoyo de esta solicitud? (Conteste "Sí" en el caso de que:

a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, ó

b) haya un inventor que no esté nombrado como un solicitante, ó

c) cualquier solicitante nombrado sea un cuerpo corporativo.

Ver la nota (d)): **Sí**

---

9. Anote el número de páginas para cualquiera de los siguientes artículos que esté presentando con esta forma.

No cuente las copias del mismo documento.

Páginas de continuación de esta forma	--
Descripción	19
Reivindicaciones	4
Resumen	--
Dibujo(s)	--

---

10. Si también está presentando cualquiera de los siguientes, informe cuántas en cada uno de los puntos.

Documentos de prioridad: --

Traducción de documentos de prioridad: -

Declaración de invención y derecho a la concesión de una patente (Forma de Patentes 7/77): --

Solicitud de examen preliminar y búsqueda (Forma de Patentes 9/77): SI

Solicitud de examen sustantivo (Forma de Patentes 10/77): --

Cualesquiera otros documentos (por favor especifique): --

---

11. Solicitamos la concesión de una patente con base en esta solicitud.

Firma: B. A. Yorke & Co.

(Firmado)

Fecha: 10 de febrero de 1999

---

12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para hacer contacto en el Reino Unido:

Sra. E. Cheetham

0181 560 5847

Advertencia

Después de que se haya presentado una solicitud de patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1977. Se le informará si es necesario prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 de la Ley de Patentes de 1977 le impide solicitar una patente en el extranjero sin obtener primero un permiso por escrito de la Oficina de Patentes, a menos que se haya presentado una solicitud cuando menos 6 semanas antes en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y no se hayan dado instrucciones que prohíban la publicación o la comunicación, o se hayan revocado dichas instrucciones.

Notas

a) Si necesita ayuda para llenar esta forma, o tiene alguna pregunta, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes al 0645 500505.

b) Escriba sus respuestas en letras mayúsculas, utilizando tinta negra, o puede mecanografiarlas.

c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles pertinentes en cualquier parte de esta forma, por

favor continúe en una hoja de papel separada, y escriba "ver página de continuación" en las partes pertinentes. Cualquier página de continuación se debe adjuntar a esta forma.

d) Una vez que haya presentado la forma, debe recordar firmarla y fecharla.

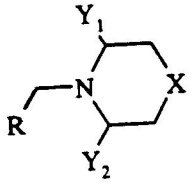
e) Para los detalles de los derechos y de las maneras de pagar, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes.

DUPLICADO

Compuestos Orgánicos

La presente invención se refiere a novedosos derivados de piperidina y piperazina, a su preparación, a su uso como productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

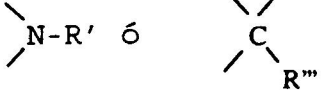
De una manera más particular, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



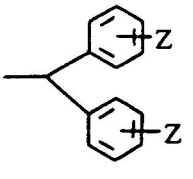
I

en donde:

X es

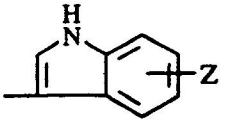


en donde R' es un grupo (a)

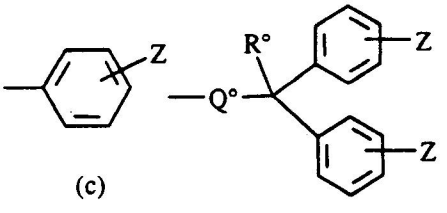


(a)

y R'' es H u OH, y R' es un grupo (b), (c), ó (d):



(b)

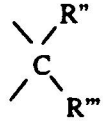


(c)

(d)

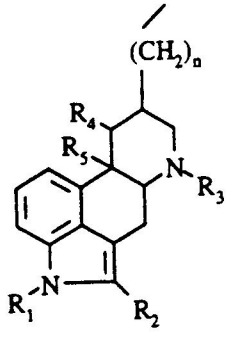
o R'' y R''' cada uno son un grupo (c),

en donde Z es H, halógeno, trifluorometilo, alquilo(de 1 a 4 átomos de carbono), o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

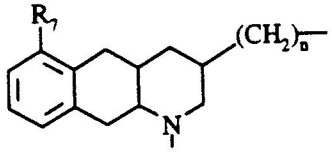
Y_1 e Y_2 es H, o, cuando X es  en donde R'' es H y

R''' es un grupo (d), Y_1 e Y_2 pueden formar también juntos un puente de $-CH_2-CH_2-$, y

R es un grupo (e) ó (f):



(e)



(f)

en donde:

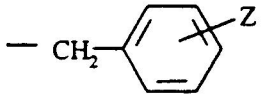
n es de 0 a 3,

R_1 es H alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o $-SO_2-CH_3$,

R_2 es H, halógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), tioalquilo (de 1 a 4

átomos de carbono), o fenilo,

R_3 es H, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o un grupo (g):



(g)

en donde Z es como se define anteriormente,

R_4 y R_5 cada uno son H, o forman juntos un enlace, o R_4 es H y R_5 es alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), R_6 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o un grupo (g) y

R_7 es alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

Halógeno es flúor, cloro, bromo, o yodo, de preferencia bromo, flúor, o cloro.

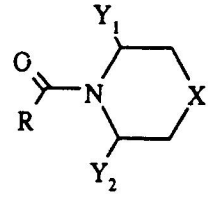
Cualesquiera radicales de alquilo, alcoxilo, y tioalquilo son de preferencia radicales de cadena recta. De preferencia tienen de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente son grupos metilo, metoxilo, y tiometilo.

Tomando en cuenta los átomos de carbono asimétricos que puedan estar presentes en los compuestos de la fórmula I y sus sales, los compuestos pueden existir en una forma ópticamente activa, o en la forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo en la forma de mezclas racémicas. Todos los isómeros ópticos y sus

mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, son parte de la presente invención.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para la producción de los compuestos de la fórmula I y sus dales, en donde:

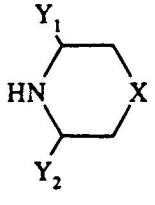
(a) se reduce un compuesto de la fórmula II



II

en donde X, Y_1, Y_2, y R son como se definen anteriormente, o

(b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III:



III

en donde X, Y_1 e Y_2 son como se definen anteriormente, con un compuesto de la fórmula IV:

$$R\text{-}CH_2\text{-}Q \qquad IV$$

en donde R es como se define anteriormente, y Q es halógeno, mesilo, o tosilo,

y los compuestos de la fórmula I así obtenidos, se recuperan en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

Los procesos (a) y (b) son reacciones de reducción y N-sustitución convencionales, que se pueden efectuar de acuerdo con los métodos bien conocidos, por ejemplo como se describe en los ejemplos.

Los intermediarios de la fórmula II se puede obtener a partir de los compuestos de la fórmula III mediante formación de amida convencional, por ejemplo con ácidos de la fórmula R-COOH, siendo R como se define anteriormente, o derivados reactivos de los mismos.

Los materiales de partida de las fórmulas III y IV son conocidos, o se pueden producir de una manera análoga a los procedimientos conocidos, por ejemplo, como se describe en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula I en una forma ópticamente pura, se pueden obtener a partir de los racematos correspondientes de acuerdo con los procedimientos bien conocidos. De una manera alternativa, se pueden utilizar materiales de partida ópticamente puros.

Las sales de adición de ácido se pueden producir de una manera conocida a partir de las formas de base libre y viceversa.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas para utilizarse de acuerdo con la presente

invención, incluyen, por ejemplo, el fumarato, el naftalen-1,5-disulfonato, el succinato, y el m-tartrato.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, referidos posteriormente en la presente de una manera colectiva como "agentes de la invención", exhiben actividad farmacológica, y por consiguiente, son útiles como productos farmacéuticos.

En particular, los agentes de la invención inhiben la formación del péptido β-amiloide (Aβ) en fibrilos neurotóxicos, actuando de esta manera para prevenir o hacer más lenta la acumulación de los depósitos de proteína amiloide en el cerebro.

La actividad de los agentes de la invención para inhibir la formación del fibrilo Aβ se determina *in vitro* en los siguientes ensayos.

a) Ensayo de fluorescencia de tioflavina T

La formación de fibrilo a 37°C en la presencia o en ausencia de los inhibidores, se mide mediante el incremento en la fluorescencia de tioflavina T (Levine y colaboradores, 1993, 1997). Todos los experimentos se realizan con Aβ1-40, que se puede obtener en BACHEM. A 100 μM de Aβ en un regulador conteniendo 20 mM de fosfato y 120 mM de NaCl más 3 μM de tioflavina T, a un pH final de 7.4, se agregan cantidades equimolares y subequimolares del inhibidor (proporción de inhibidor: Aβ: 1:1, 1:3, 1:10). El ensayo se realiza a 37°C en placas de fluorescencia de 96

cavidades. Las mediciones de fluorescencia (longitud de onda de excitación de 450 nanómetros, longitud de onda de emisión de 482 nanómetros) se hacen a intervalos diarios durante cuando menos 10 días. Solamente se puede observar una señal de fluorescencia de tioflavina T en la presencia de Aβ fibrilar. Por consiguiente, el punto del tiempo de la formación del fibrilo se evalúa de una manera indirecta, tomando el tiempo del primer incremento estadísticamente significativo de la señal de fluorescencia sobre el fondo (tc, punto del tiempo para el control). La actividad de una sustancia de prueba para demorar la formación del fibrilo se puede medir, por ejemplo, dividiendo el tiempo **t** del primer incremento estadísticamente significativo en la señal de fluorescencia sobre el fondo en la presencia del inhibidor, entre el tiempo tc del control sin inhibidor (t/tc).

En los ensayos de fluorescencia sembrados, se agrega el 1 por ciento de los fibrilos Aβ que surjan de los experimentos anteriores a las soluciones de incubación. La siembra acelera la formación del fibrilo de una manera considerable. Se piensa que las sustancias activas en esta prueba bloquean la adición de monómeros/oligómeros de Aβ a los fibrilos.

Con los agentes de la invención, se demora de una manera significativa la formación de fibrilo amiloide en estos ensayos.

b) Ensayo de Turbidez La formación de fibrilo Aβ *in vitro* se acelera mucho mediante la agitación de la solución. La formación progresiva del fibrilo se puede evaluar mediante

mediciones de turbidez a una OD de 405 nanómetros. Todos los experimentos se realizan con Aβ 1-40, que se puede obtener en BACHEM. A 100 μM de Aβ en un regulador conteniendo 20 mM de fosfato y 120 mM de NaCl, a un pH final de 7.4, se agregan cantidades equimolares y subequimolares de inhibidor (proporción de inhibidor Aβ 1:1, 1:3, 1:10). El ensayo se realiza en placas de 96 cavidades agitadas a temperatura ambiente. Las mediciones de turbidez se hacen a intervalos de 10 minutos durante 2.5 horas, luego a intervalos de 30 minutos durante otras 1.5 horas. La turbidez se evalúa midiendo la densidad óptica (OD) a 405 nanómetros. El punto del tiempo de la formación de fibrilo se evalúa tomando el tiempo del primer incremento estadísticamente significativo de la señal OD_{405nm} sobre el fondo (tc, punto del tiempo para el control). La actividad de una sustancia de prueba para demorar la formación de fibrilo se puede medir, por ejemplo, dividiendo el tiempo **t** del primer incremento estadísticamente significativo en la señal OD_{405nm} sobre el fondo en la presencia del inhibidor, entre el tiempo tc del control sin inhibidor (t/tc).

En los ensayos de turbidez sembrados, se agrega el 1 por ciento de fibrilos Aβ que surjan de los experimentos de turbidez anteriores a las soluciones de incubación. La siembra acelera adicionalmente la aparición de turbidez por un factor de 1.5 a 2. Se piensa que las sustancias activas en esta prueba bloquean la adición de monómeros/oligómeros de Aβ a los fibrilos.

Con los agentes de la invención, se demora de una manera significativa la formación de fibrilo amiloide en estos ensayos.

Por consiguiente, los agentes de la invención son útiles para el tratamiento de cualquier condición que responda a la acumulación o depósito de Aβ en el tejido cerebral en pacientes que sufran de, o que sean susceptibles a, dichas condiciones. De una manera más particular, los agentes de la invención son útiles para el tratamiento de amiloidosis, como tal como enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, y demencia por múltiples infartos, o hemorragia cerebral con amiloidosis.

Para las indicaciones anteriormente mencionadas, la dosificación apropiada, por supuesto, variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, del huésped, del modo de administración, y de la naturaleza y severidad de la condición que se esté tratando. Sin embargo, en general se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con una dosificación diaria de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100, de preferencia de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo del animal. En los mamíferos mayores, por ejemplo seres humanos, una dosificación diaria indicada está en la escala de 1 a aproximadamente 500, de preferencia de aproximadamente 5 aproximadamente 300 miligramos de un agente de la invención convenientemente administrado, por ejemplo, en dosis divididas hasta 4 veces al día, o en una forma

de liberación sostenida.

El agente de la invención se puede administrar mediante cualquier vía convencional, en particular enteralmente, de preferencia oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona un agente de la invención, para utilizarse como un producto farmacéutico, por ejemplo para el tratamiento de condiciones resultantes de la acumulación o depósito de Aβ en tejido cerebral. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéutico.

Estas composiciones se pueden fabricar de una manera convencional. Las formas de dosificación unitaria contienen, por ejemplo de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 150, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 miligramos de un compuesto de acuerdo con la invención.

Más aun, la presente invención proporción el uso de un agente de la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier condición mencionada anteriormente.

En todavía un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de cualquier condición

mencionada anteriormente, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Las temperaturas se dan en grados Celsius, y no están corregidas.

Ejemplo 1: **[3-S,4aR,10aR]-3-{2-[4,4-bis-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina.**

a) Una mezcla de 6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-3-ilmetiléster de ácido [3R,4aR,-10aR]-metansulfónico (12.3 gramos, 36.3 milimoles) y cianuro de potasio (4.72 gramos, 72.6 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (160 mililitro), se calienta a 100°C durante 1 hora en la presencia de cantidades catalíticas de yoduro de potasio (50 miligramos). La solución amarilla fría se diluye con acetato de etilo (600 mililitros), y se lava completamente con agua y salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se decolora con carbón activado, se filtra y se concentra al vacío para dar 7.9 gramos (29 milimoles, 81 por ciento) del nitrilo como un sólido blanco. P.f. 130-133°C. Cromatografía de capa delgada 0.2 (sílice, 10:1 de acetato de etilo: MeOH).

b) Una solución del nitrilo anterior (7.7 gramos, 28.5 milimoles) en metanol seco (200 mililitros) se satura con HCl gaseoso seco bajo enfriamiento externo, y luego se pone a

reflujo durante 3.5 horas. La mezcla de reacción fría se neutraliza cuidadosamente con una solución saturada de $KHCO_3$. El residuo lechoso se diluye con acetato de etilo (500 mililitros), y se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se concentra al vacío para dar el metiléster como un sólido blanco, 8.3 gramos (27.3 milimoles, 96 por ciento). P.f. 105-108°C. Cromatografía de capa delgada 0.18 (sílice, 10:1 de acetato de etilo:MeOH).

c) El éster anterior (8.2 gramos, 26.9 milimoles) se disuelve en 40 mililitros de tetrahidrofurano y 40 mililitros de MeOH, y se trata cuidadosamente con NaOH (1M, 37.6 mililitros, 37.6 milimoles) a temperatura ambiente. El producto final se precipita con la adición de metiléter de butilo terciario. El precipitado helado se filtra, se lava con metiléter de butilo terciario frío/MeOH 3:1 (25 mililitros), y se seca a 50°C en el horno a una presión reducida. Polvo blanco, 8.6 gramos (27.6 milimoles, 100 por ciento). P.f. 264-268°C. FAB-MS: 334 $(M+Na)^+$, 312$(M+H)^+$.

d) La sal sódica de ácido [3S,4aR,10aR]-(6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-3-il)-acético así obtenida (0.5 gramos, 1.6 milimoles) se suspende en formamida dimetílica seca (50 mililitros) y tetrahidrofurano (50 mililitros) a 0°C. Se agregan clorhidrato de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etilcarbodi-imida (340 miligramos, 1.76 milimoles), e hidroxibenzotriazol (240 miligramos, 1.76 milimoles), y la

solución se agita durante 45 minutos. Se agrega 4,4-bis-(4-metoxi-fenil)-piperidina (0.476 gramos, 1.6 milimoles), y la solución se mantiene a la temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se apaga con $NaHCO_3$ saturado, se diluye con acetato de etilo, y se lava cuidadosamente con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra al vacío. Espuma blanca, 0.6 gramos (1.0 milimoles, 66 por ciento). Cromatografía de capa delgada 0.5 (sílice, 60:5:1 de diclorometano: MeOH:AcOH), ESI-MS: 569.

e) A una solución de la amida anterior (0.6 gramos, 1.0 milimoles) en tetrahidrofurano (30 mililitros), se le agrega hidruro de litio y aluminio (0.12 gramos, 3.2 milimoles) a temperatura ambiente. Después de un día, se agrega una solución saturada de carbonato de potasio (2.5 mililitros), seguida por dos espátulas de hyflo. La suspensión blanca se filtra y se lava con acetato de etilo. El filtrado se lava con agua y salmuera, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra al vacío. Al residuo amarillo disuelto en etanol, se le agrega ácido succínico (0.33 gramos, 2.8 milimoles, 1.5 equivalentes), para formar la sal de succinato. El sólido blanco se recristaliza una vez a partir de etanol. 0.66 gramos (78 por ciento). P.f. 138-142°C (disuccinato). ESI-MS: 555 $[MH]^+$. $[a]_D$ - 46.1 (c=0.915,H_2O).

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 1.

Ejemplo 2: **[3S,4aR,10aR]-3-{2-[4-(1-H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina.**

P.f. 215-217°C (disuccinato). ESI-MS:458 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-91.9 (c=0.785. DMF).

Ejemplo 3: **[3S,4aR,10aR]-4-(4-clorofenil)-1-[2-(6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-3-il)-etil]-piperidin-4-ol.**

P.f. 212-215°C (disuccinato). ESI-MS:469 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-58.1 (c = 0.79, DMF).

Ejemplo 4: **[3S,4aR,10aR]-3-[2-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-etil]-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4, 4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina.**

P.f. 176-178°C (disuccinato). ESI-MS:551 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-51.4 (c=1.01, DMF).

Ejemplo 5: **[3S,4aR,10aR]-3-[2-(4-benzhidril-piperazin-1-il)-etil]-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina.**

P.f. 140-148°C (base libre). ESI-MS:510 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-78.9 (c=0.73, DMF).

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 1, utilizando [3R,4aR,10aR]-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-3-carboxilato de sodio:

Ejemplo 6: **[3S,4aR,10aR]-3-[4-(1-H-indol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina.**

P.f. 220-223°C (base libre). ESI-MS: 444 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-85.1 (c=1.12, DMF).

Ejemplo 7: **[3S,4aR,10aR]-4-(4-cloro-fenil)-1-(6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-3-ilmetil)-piperidin-4-ol.**

P.f. 202-204°C (base libre). ESI-MS: 455 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ -86.8 (c=0.825 DMF).

Ejemplo 8: **[3S,4aR,10aR]-3-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina.**

P.f. 83-92°C (base libre). ESI-MS: 537 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ -70.3 (c=1.08, MeOH).

Ejemplo 9: **[3R,4aS,10aS]-3-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina.**

P.f. 111-117°C (base libre). ESI-MS: 537 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +70.0 (c=1.055, MeOH).

Ejemplo 10: **[3S,4aR,10aR]-3-(4-benzhidril-piperazin-1-ilmetil)-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina.**

P.f. 278-280°C (naftalen-1,5-disulfonato). ESI-MS: 496 $MH]^+$. $[\alpha]_D$-37.7 (c=0.79 DMF).

Ejemplo 11: **3S,4aR,10aR]-3-[4,4-bis-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina.**

P.f. 216-219°C (fumarato). ESI-MS: 541 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-51.2 (c=0.755, DMF).

Ejemplo 12: **[6aR,9R]-9-[2-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-8-il)-etil]-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro-indolo[4.3-fg]quinolina.**

a) A una suspensión de ácido homolisérgico (7.6 gramos, 27 milimoles) en formamida dimetílica (200 mililitros), se le agregan piridina (48 mililitros) y anhídrido de ácido propanfosfónico (50 por ciento en formamida dimetílica, 48 mililitros) a temperatura ambiente. Después de 10 horas, se agrega endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (7.9 gramos, 27 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros). Después de 3 días, se agrega tolueno (500 mililitros), y la mezcla de reacción se concentra al vacío hasta aproximadamente 150 mililitros. Se agrega una segunda porción de tolueno (500 mililitros), y se concentra nuevamente hasta aproximadamente 150 mililitros. La solución resultante se vierte sobre agua helada (500 mililitros), y se hace alcalina con amoníaco. El precipitado gris resultante se filtra, se lava con agua, y se seca en el horno. El producto crudo se recristaliza a partir de cloroformo :MeOH 1:1. 9.76 gramos (65 por ciento). P.f. 246-252°C. ESI-MS: 558 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+59.5 (c=0.985, cloroformo:MeOH 1:1).

b) La amida anterior (9.76 gramos, 17.5 milimoles) se agrega en porciones a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2 gramos, 52 milimoles) en tetrahidrofurano (235 mililitros) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de 20 horas a temperatura ambiente, se agrega cuidadosamente una solución saturada de carbonato de potasio (10.5 mililitros) con enfriamiento. Después de 2 horas, se agrega hyflo, y la mezcla de reacción se filtra, se lava con tetrahidrofurano, y el filtrado se concentra al vacío. El aceite crudo se disuelve en acetato de etilo caliente/metiléter de butilo terciario, se decolora con carbón activado, y se filtra. El filtrado se reduce en volumen hasta que aparecen los primeros cristales, y se aparta para la cristalización. 6.7 gramos (70 por ciento). P.f. 165-166°C. ESI-MS: 544 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+36.5 (c=1.14, MeOH).

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 12:

Ejemplo 13: **[6aR,9R]-9-{2-[4,4-bis-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 184-187°C (base libre, descomposición). ESI-MS:548 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+40.2 (c=1.03, DMF).

Ejemplo 14: **[6aR,9R]-9-{2-[4-(1-H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 184-187°C (EtOH, base libre, descomposición). ESI-MS:451 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+42.5 (c=1.07 cloroformo).

Ejemplo 15: **[6aR,9R]-4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-il)-etil]-piperidin-4-ol.**

P.f. 154-157°C (acetato de etilo, base libre). ESI-MS: 464,462 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+38.3 (c=1.01 DMF).

Ejemplo 16: **[6aR,9R]-9-[2-(4-benzhidril-piperazin-1-il)-etil]-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 165-169°C (acetato de etilo, base libre). ESI-MS: 503 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+40.5 (c=1.01 MeOH).

Ejemplo 17: **[6aR,9S]-9-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro indolo[4,3-fg]quinolina.**

Una mezcla de 8-metansulfonato de lisergol (4.19 gramos, 12.61 milimoles) y endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]-octano (7.4 gramos, 25.22 milimoles) en dimetilacetamida (8.4 mililitros), se calienta a 125°C bajo argón durante 1 hora. La mezcla de reacción obscura se diluye con acetato de etilo (400 mililitros), y se lava con NaOH 2 N, agua, y salmuera.

La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se decolora con carbón activado, se filtra, y se concentra al vacío. La cromatografía por evaporación (sílice, acetato de etilo + amoníaco al 1 por ciento, luego acetato de etilo:EtOH:amoníaco, 9:1:0.1) produce un compuesto crudo que se tritura con pentano, se filtra, y se lava con pentano, y finalmente se seca a 120°C en un alto vacío. 3.07 gramos (5.8 milimoles, 46 por ciento). P.f. 173°C (descomposición). ESI-MS:530 $[MH]^+$. $[a]_D$+17.5 (c=0.4, MeOH).

El siguiente compuesto de la fórmula I se prepara de una manera análoga al Ejemplo 17.

Ejemplo 18: **[6aR,9S]-9-(4-benzhidril-piperazin-1-ilmetil)-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. >200°C (base libre, descomposición). ESI-MS:489 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+30.7 (c=0.815 MeOH).

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 17, utilizando 8-metansulfonato de 1-metil-lisergol.

Ejemplo 19: **[6aR,9S]-4-(4-cloro-fenil)-1-(4,7-dimetil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-ilmetil)-piperidin-4-ol.**

P.f. 101-107°C (metiléter de butilo terciario). ESI-MS:462 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+35.4 (c=1.025 cloroformo).

104
102

Ejemplo 20: **[6aR,9S]-9-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo-[3.2.1]oct-8-ilmetil)-4,7-dimetil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 172-175°C (base libre). ESI-MS:544 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+20.8 (c=0.845 DMF).

Ejemplo 21: **[6aR,9S]-9-(4-benzhidril-piperazin-1-ilmetil)-4,7-dimetil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 172-175°C (base libre). ESI-MS:503 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+18.9 (c=1.04, DMF).

Los siguientes Compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 17, utilizando 8-metansulfonato de 2-clorolisergol, preparado como sigue:

A una suspensión de 8-metansulfonato de lisergol (5 gramos, 15 milimoles) en acetonitrilo (290 mililitros), se le agrega dietileterato de trifluoruro de boro (7.25 mililitros) a -5°C bajo una atmósfera inerte (N_2), seguido por la adición de cloruro de sulfurilo (1.35 mililitros) en diclorometano (115 mililitros) a la misma temperatura. Después de 1 hora, la solución se apaga con amoníaco 2M (100 mililitros), se diluye con diclorometano (200 mililitros), y se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, y se trata con carbón activado, se filtra, y se concentra al vacío. La cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:diclorometano, 1:1) del

concentrado proporciona 3.3 gramos (9 milimoles, 60 por ciento) del compuesto. p.f. 125°C (amplia, descomposición). EI-MS: 366.

Ejemplo 22: **[6aR,9S]-9-[4,4-bis-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-5-cloro-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. >204°C (base libre, descomposición). ESI-MS:-570,568 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+38.4 (c=1.01, diclorometano).

Ejemplo 23: **[6aR,9S]-1-(5-cloro-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-ilmetil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidin-4-ol.**

P.f. >192°C (base libre, descomposición). FAB-MS: 486, 484, 482 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+23.1 (c=0.935, DMF).

Ejemplo 24: **[6aR,9S]-9-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-5-cloro-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 164-169°C (m-tartrato). FAB-MS: 564 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+20.5 (c=1.105, piridina).

Ejemplo 25: **[6aR,9S]-9-(4-benzhidril-piperazin-1-ilmetil)-5-cloro-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 208°C (base libre, descomposición). FAB-MS: 525, 523, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+26.9 (c=1.01, diclorometano).

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 17, utilizando 8-

metansulfonato de 9,10-dihidrolisergol.

Ejemplo 26: **[6aR,9S,10aR]-9-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 137-142°C (acetato de etilo, base libre). ESI-MS: 532, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-48.0 (c=1.03, MeOH).

Ejemplo 27: **[6aR,9S,10aR]-9-(4-benzhidril-piperazin-1-ilmetil)-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 230-233°C (acetato de etilo, base libre). ESI-MS: 491, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-45.5 (c=1.05 diclorometano).

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 17, utilizando 8-metansulfonato de 2-cloro-9,10-dihidrolisergol.

Ejemplo 28: **[6aR,9S,10aR]-9-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-5-cloro-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 162-168°C (EtOH, 1.4x fumarato). ESI-MS: 566, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-42.8 (c=0.85 DMF).

Ejemplo 29: **[6aR,9S,10aR]-9-(4-benzhidril-piperazin-1-ilmetil)-5-cloro-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 250°C (acetato de etilo, base libre, descomposición). ESI-MS: 525, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-57.7 (c=0.96 cloroformo).

107
105

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 17, utilizando 8-metansulfonato de 2-bromo-9,10-dihidrolisergol, preparado como sigue:

A una suspensión de 8-metansulfonato de 9,10-dihidrolisergol (10 gramos, 29.9 milimoles) en tetrahidrofurano seco (400 mililitros), se le agrega bromhidrato de perbromuro de tris-2-pirrolidona (20 gramos, 40 milimoles) disuelto el tetrahidrofurano (100 mililitros) a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se hace alcalina con amoníaco 2N, y se diluye con acetato de etilo (300 mililitros). La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se trata con carbón activado, se filtra, y se concentra al vacío. El producto crudo se recristaliza a partir de acetato de etilo. 8.2 gramos (19.8 milimoles, 66 por ciento). p.f. 169-171°C. Cromatografía de capa delgada 0.4 (sílice, tolueno:EtOH, 5:1).

Ejemplo 30: **[6aR,9S,10aR]-9-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-5-bromo-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 109-114°C (base libre). ESI-MS: 612, 610, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-61.3 (c=0.945 DMF).

Ejemplo 31: **[6aR,9S,10aR]-9-(4-benzhidril-piperazin-1-ilmetil)-5-bromo-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 255°C (acetato de etilo, base libre, descomposición). ESI-MS: 571, 569, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-57.3 (c=1.005 cloroformo).

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 17, utilizando 8-metansulfonato de 6-etil-9,10-dihidrolisergol.

Ejemplo 32: **[6aR,9S,10aR]-9-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-7-etil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 175-178°C (base libre). ESI-MS: 546 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-42.7 (c=1.985 cloroformo).

Ejemplo 33: **[6aR,9S,10aR]-9-(4-benzhidril-piperazin-1-ilmetil)-7-etil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 203-205°C (isopropanol, base libre). ESI-MS: 505 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-44.6 (c=0.985 cloroformo).

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 17, utilizando 8-metansulfonato de homo-9,10-dihidrolisergol.

Ejemplo 34: **[6aR,9S,10aR]-9-[2-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-etil]-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 168-169°C (metiléter de butilo terciario, base libre). ESI-MS: 546, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-44.2 (c=1.06, cloroformo).

Ejemplo 35: **[6aR,9S,10aR]-9-[2-(4-benzhidril-piperazin-1-il)-etil]-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 206-212°C (base libre). ESI-MS: 505, $[MH]^+$. $[a]_D$-51.5 (c=1.13, MeOH).

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 17, utilizando 8-metansulfonato de 10α-metoxi-lumilisergol.

Ejemplo 36: **[6aR,9S,10aS]-9-[4,4-bis-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 215-222°C (acetato de etilo/MeOH, base libre). ESI-MS: 566, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-1.8 (c=1.03, DMF).

Ejemplo 37: **[6aR,9S,10aS]-9-[4-(1-H-indol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 222-227°C (isopropanol, base libre). ESI-MS: 469, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-2.3 (c=1.03, DMF).

Ejemplo 38: **[6aR,9S,10aS]-4-(4-cloro-fenil)-1-(10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-**

fg]quinolin-9-ilmetil)-piperidin-4-ol.

P.f. 144-148°C (acetato de etilo, base libre). ESI-MS: 482, 480, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-8.7 (c=1.04, DMF).

Ejemplo 39: **[6aR,9S,10aS]-1-(10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-ilmetil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ol.**

P.f. 135-140°C (acetato de etilo/ciclohexano, base libre). ESI-MS: 514, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-2.3 (c=0.97, cloroformo).

Ejemplo 40: **[6aR,9S,10aS]-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-1-(10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-ilmetil)-piperidin-4-ol.**

P.f. 143-146°C (acetato de etilo/ciclohexano, base libre). ESI-MS: 550, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-5.9 (c=1.0, cloroformo).

Ejemplo 41: **[6aR,9S,10aS]-9-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 238-243°C (diclorometano/MeOH, base libre). ESI-MS: 562, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-4.9 (c=0.975, DMF).

Ejemplo 42: **[6aR,9S,10aS]-9-(4-benzhidril-piperazin-1-ilmetil)-10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. residuo vidriado. ESI-MS: 521, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-9.2 (c=1.075, cloroformo).

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 17, utilizando 8-metansulfonato de homo-10α-metoxi-lumilisergol, preparado como sigue:

Al [6aR,9R,10aS]-2-(10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4.3-fg]quinolin-9-il)-etanol (6.2gramos, 20.6 milimoles) en piridina seca (100 mililitros), se agrega cloruro de metansulfonilo (4.8 mililitros, 62 milimoles) a 0°C. Después de 2.5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se hace alcalina con una solución saturada de K_2CO_3. La solución resultante se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. Se remueve la piridina residual con un tratamiento repetido con tolueno sobre el evaporador giratorio. El polvo castaño se tritura con di-isopropiléter, se filtra y se seca a 70°C a presión reducida. 6.04 gramos (15.98 milimoles, 77 por ciento). p.f. 124-128°C (amplia). ESI-MS: 379.

Ejemplo 43: **[6aR,9R,10aS]-9-{2-[4,4-bis-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-etil}-10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 129-136°C (acetato de etilo/pentano, base libre). ESI-MS: 580, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-12.0 (c=1.04, MeOH).

Ejemplo 44: **[6aR,9R,10aS]-9-{2-[4-(1-H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,**

10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.

P.f. 153-156°C (acetato de etilo/pentano, base libre). ESI-MS: 483, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-12.2 (c=0.995, MeOH).

Ejemplo 45: **[6aR,9R,10aS]-4-(4-cloro-fenil)-1-[2-(10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-il)-etil]-piperidin-4-ol.**

P.f. 133-139°C (acetato de etilo/pentano, base libre). ESI-MS: 496, 494, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-12.6 (c=1.03, MeOH).

Ejemplo 46: **[6aR,9R,10aS]-9-[2-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-etil]-10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 156-165°C (EtOH, 1.5 fumarato). ESI-MS: 576, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+2.4 (c=0.84, DMF).

Ejemplo 47: **[6aR,9R,10aS]-9-[2-(4-benzhidril-piperazin-1-il)-etil]-10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 130°C (acetato de etilo/pentano, amplia, base libre). ESI-MS: 535, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-10.4 (c=0.99, MeOH).

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 17, utilizando 8-metansulfonato de 2-bromo-10α-metoxi-lumilisergol, preparado como sigue:

A una solución de 10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-ilmetiléster de ácido [6aR,-9R,10aS]-metansulfónico (1.82 gramos, 5 milimoles) en dioxano (27 mililitros), se agrega N-bromosuccinimida (979 miligramos, 5.5 milimoles) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. Después de 2.5 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua helada, se hace alcalina con amoníaco 2M, se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra al vacío. El producto crudo se filtra a través de óxido de aluminio básico, y se eluye con acetato de etilo. Sólido castaño, 1.98 gramos (4.47 milimoles, 74 por ciento). P.f. 198°C (descomposición).

Ejemplo 48: [6aR,9S,10aS]-9-[4,4-bis-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-5-bromo-10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.

P.f. 167-172°C (EtOH, 1.5x tartrato). ESI-MS: 646, 644, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+17.8 (c=1.02, DMF).

Ejemplo 49: [6aR,9S,10aS]-5-bromo-9-[4-(1-H-indol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.

P.f. 160-170°C (EtOH, di-tartrato, descomposición). ESI-MS: 549-547, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+15.4 (c=0.995, DMF).

Ejemplo 50: [6aR,9S,10aS]-1-[5-bromo-10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolin-

9-ilmetil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidin-4-ol.

P.f. 150-160°C (EtOH, di-tartrato, descomposición). ESI-MS: 560-558, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+13.0 (c=1.035, DMF).

Ejemplo 51: **[6aR,9S,10aS]-9-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-5-bromo-10a-metoxi-7-metil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 204-208°C (EtOH, di-tartrato, descomposición). ESI-MS: 642-640, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$+15.2 (c=0.995, DMF).

El siguiente compuesto de la fórmula I se prepara de una manera análoga al Ejemplo 17, utilizando 8-metansulfonato de 2-fenil-9,10-dihidrolisergol, preparado como sigue:

Una mezcla de 2-bromo-9,10-dihidrolisergol (0.6 gramos, 1.79 milimoles), ácido fenilborónico (0.25 gramos, 2.05 milimoles), acetato de Pd(II) (13 miligramos), y tri(o-tolil)fosfina (28 miligramos) en tolueno (50 mililitros), EtOH (0.9 mililitros), y Na_2CO_3 2M (3 mililitros), se agita a 90°C bajo argón durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (250 mililitros), y se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se decolora con carbón activado, se filtra, y se concentra al vacío. El residuo amarillo se recristaliza a partir de metanol/metiléter de butilo terciario. Cristales blancos, 230 miligramos (0.7 milimoles, 38 por ciento). p.f. 204-211°C.

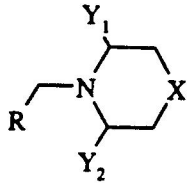
Al 2-fenil-9,10-dihidrolisergol anterior (230 miligramos, 0.69 milimoles) en piridina (10 mililitros), se agrega cloruro de metansulfonilo (161 microlitros, 2.07 milimoles) a 0°C. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción verdosa se hace alcalina con amoníaco 2M. La solución resultante se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. La piridina residual se remueve con un tratamiento repetido con tolueno sobre el evaporador giratorio. Aceite amarillento, 270 miligramos (0.66 milimoles, 95 por ciento). FAB-MS: 411 $(M+H)^+$.

Ejemplo 52: **[6aR,9S,10aR]-9-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-7-metil-5-fenil-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-indolo[4,3-fg]quinolina.**

P.f. 115-135°C (EtOH, base libre). ESI-MS: 608, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-58.6 (c=0.915, DMF).

REIVINDICACIONES

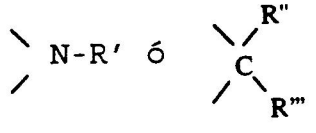
1. Un compuesto de la fórmula I:



I

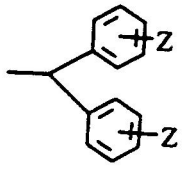
en donde:

X es



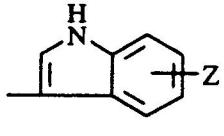
N-R' ó

en donde R' es un grupo (a)

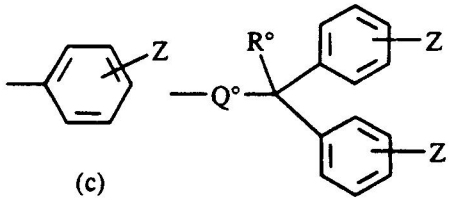


(a)

y R" es H u OH, y R"' es un grupo (b), (c), ó (d):



(b)

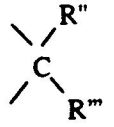


(c)

(d)

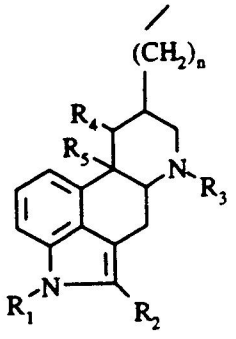
o R" y R"' cada uno son un grupo (c),

en donde Z es H, halógeno, trifluorometilo, alquilo(de 1 a 4 átomos de carbono), o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

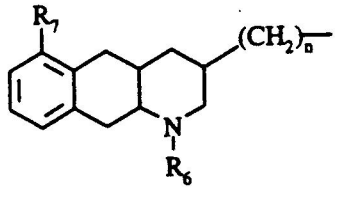
Y_1 e Y_2 es H, o, cuando X es  en donde R'' es H y

R''' es un grupo (d), Y_1 e Y_2 pueden formar también juntos un puente de $-CH_2-CH_2-$, y

R es un grupo (e) ó (f):



(e)



(f)

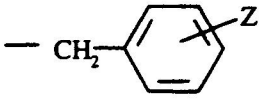
en donde:

n es de 0 a 3,

R_1 es H alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o $-SO_2-CH_3$,

R_2 es H, halógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), tioalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o fenilo,

R_3 es H, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o un grupo (g):



(g)

en donde Z es como se define anteriormente,

R_4 y R_5 cada uno son H, o forman juntos un enlace, o R_4 es H y R_5 es alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), R_6 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o un grupo (g) y

R_7 es alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

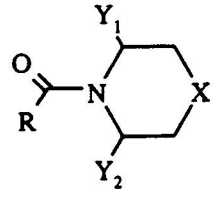
en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

2. [3S,4aR,10aR]-3-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,-10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina, en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

3. [6aR,9R]-9-[2-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-etil]-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidro-indolo[4,3-g]quinolina, en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

4. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal del mismo, el cual incluye el paso de:

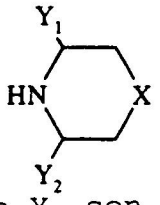
a) reducir un compuesto de la fórmula II:



II

en donde X, Y_1, Y_2, y R son como se definen en la reivindicación 1, o

b) Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III:



III

en donde X, Y_1, e Y_2 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula IV:

$$R\text{-}CH_2\text{-}Q \qquad IV$$

en donde R es como se define en la reivindicación 1, y Q es halógeno, mesilo, o tosilo,

y recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula I en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un producto farmacéutico.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en el tratamiento de cualquier estado resultante de acumulación o depósito de Aß en el tejido cerebral.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico.

8. El uso de un compuesto de cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, como un producto farmacéutico para el tratamiento de cualquier estado resultante de acumulación o depósito de Aß en el tejido cerebral.

9. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier estado resultante de acumulación o depósito de Aß en el tejido cerebral.

10. Un método para el tratamiento de cualquier estado resultante de acumulación o depósito de Aß en el tejido cerebral, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.