Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLI
PAT
INVE

00 6270

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
cion : 00006270 00000000 Folios: 54
(AMD): 2000-02-02 15:53:11
: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: NOVARTIS AG

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: SUIZA

Departamento o Estado:

Dirección:

Ciudad: BASILEA Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio: CRA. 11A No. 94-76, OFICINA 305

Ciudad: SANTAFÉ DE BOGOTÁ Teléfono 6 162051/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): 1. RAINER MARTIN LÜOND; 2. MARKUS BÄNZIGER; 3. PETER FREY.

Identificación:

Dirección: 1. THERWIL, SUIZA; 2. BUBENDORF, SUIZA; 3. BERN, SUIZA.

Ciudad:

Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención: DERIVADOS DE PIPERIDINA Y PIPERAZINA, SU PREPARACIÓN, SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

PRIORIDAD REIVINDICADA: SÍ [X] NO *TIPO DE PRIORIDAD:* ANDINA [ ] UNIONISTA [X]

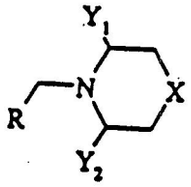
(33) País GRAN BRETAÑA Fecha FEBRERO 10, 1999 (31) No. Solicitud 9902938.1

Para publicar a los [X] 6 meses [ ] 12 meses [ ] 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61 2290/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Proveer un compuesto de la fórmula I :



proceso para la preparación de dichos compuestos o una sal de el mismo, una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y métodos para su utilización.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 17.398	X
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 17.398	X
Recibo de la tasa respectiva No. 00 - 3, 181	X
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	
Traducción oficial	
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	
Capitulo descriptivo	X
Dibujos planos necesarios	
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propiedad según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	X
Extracto para publicación según formato	X
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	
Otros documentos	

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA
NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE **C.C. 39.779.452 Usaquén.** **T.P. No. 68.228**

2290

2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : [illegible]

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00006270 00000000 Folios: 54
Fecha (AMD): 2000-02-02 15:53:11
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

[illegible] DE PAGO : 00 - 3,131
[illegible] : ENERO 14 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

[illegible]	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
[illegible]	[illegible] CONSIGNACION	BANCO POPULAR	350 [illegible]	095952	13.01.2000	10.[illegible]2,500.00

C O N C E P T O

CANT.	SERVICIO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
[illegible]	09-11 01 SOLICITUDES	2 TARIFAS DE SOL. DE PATENTE DE I[illegible]	600,000.00
		TOTAL :	$600,000.00

[illegible] SEISCIENTOS MIL PESOS

[illegible] _____

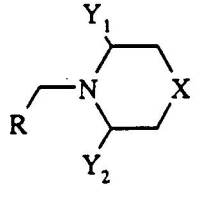
[illegible] APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

DERIVADOS DE PIPERIDINA Y PIPERAZINA

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.

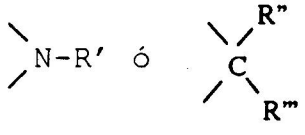
De una manera más particular, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



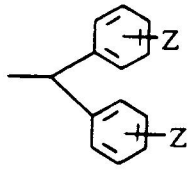
I

en donde:

X es

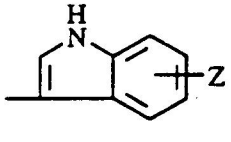


en donde R' es un grupo (a)

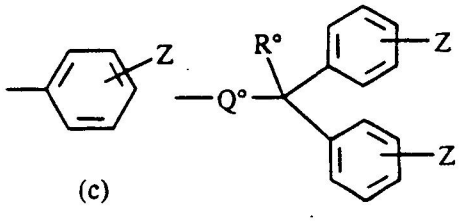


(a)

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



(b)

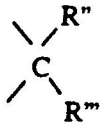


(c)

(d)

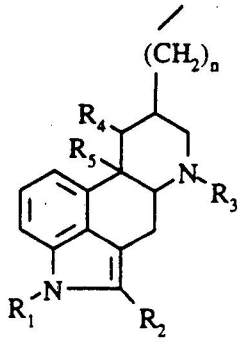
o R'' y R''' cada uno son un grupo (c),

en donde Z es H, halógeno, trifluorometilo, alquilo(de 1 a 4 átomos de carbono), o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), Q° es -O-, -NH-CO- o un enlace sencillo, y R° de hidrógeno o hidroxilo,

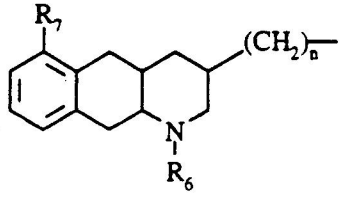
Y_1 e Y_2 es H, o, cuando X es  en donde R'' es H y

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)

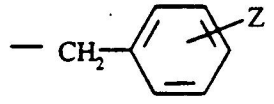
en donde:

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.

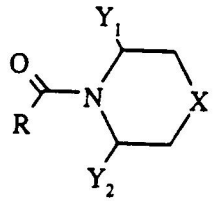
Tomando en cuenta los átomos de carbono asimétricos que puedan estar presentes en los compuestos de la fórmula I y sus sales, los compuestos pueden existir en una forma ópticamente activa, o en la forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo en la forma de mezclas racémicas. Todos los isómeros ópticos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

6

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

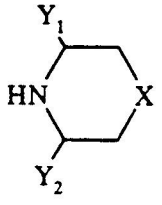


II

en donde Y, 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 recupe-

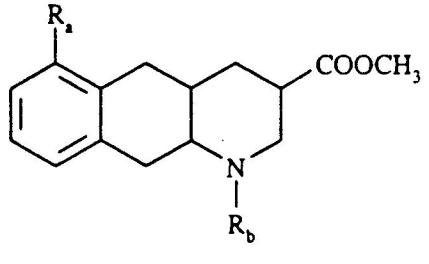
ran en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

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, por ejemplo sales sódicas.

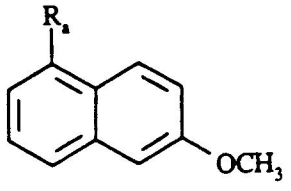
De acuerdo con una modalidad preferida, la sal sódica se prepara a partir del metiléster correspondiente en forma de base libre o de sal de adición de ácido, por ejemplo como la sal de ácido p-toluensulfónico, obtenida como se describe en el Ejemplo 6.

De una manera más general, el proceso descrito en el Ejemplo 6 es particularmente conveniente para la preparación de metilésteres de la fórmula V en forma de base libre o de sal de adición de ácido.



V

en donde R_a es hidroxilo o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), y R_b es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) opcionalmente sustituido, por ejemplo metilo, isopropilo, o un grupo (g) como se define anteriormente, empezando a partir de un compuesto de la fórmula VI:



VI

en donde R_a es como se define anteriormente, y ácido etoximetilen-cianoacético.

Los metilésteres de la fórmula V son valiosos intermediarios para la preparación de agentes farmacéuticamente activos que, en adición a los compuestos de la fórmula I en donde R es un grupo (f) incluyen, por ejemplo, quinagolida (Norprolac^R), y 4-(4-nitrofenil)piperazin-amida de ácido [3R,4aR,10aR]-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-6-metoxi-1-metil-benz[g]quinolin-3-carboxílico.

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

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 fluores-

cencia de tioflavina T (Levine y colaboradores, 1993, 1997). Todos los experimentos se realizan con Aβ1-40, que se puede obtener, por ejemplo, en BACHEM. A 100 μM de Aβ en un regulador conteniendo 25 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, por ejemplo, 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 ejem-

plo, 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 admi-

nistración, 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 siguiente ejemplos ilustran la invención. La 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-dimetilaminopropil)-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 tem-

peratura 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 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ -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. 214-217°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).

Ejemplo 6: **[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.**

a) *etiléster de ácido 2-ciano-3-(3,8-dimetoxi-naftalen-2-il)-acrílico.*

Se disuelve 1,6-dimetoxinaftaleno (60.24 gramos, 320 milimoles) en 464 mililitros de tetrahidrofurano, y se enfría -20°C. Luego se agregan 107 gramos de litio hexílico (solución al 33 por ciento en hexano, 383 milimoles), y la mezcla se agita a 0°C durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se enfría entonces a -70°C, y luego se agrega una solución de cianoacetato de etoximetileno (62.24 gramos, 368 milimoles) en 310 mililitros de tetrahidrofurano, a una velocidad tal que la temperatura no se eleve arriba de -65°C. Después de que se completa la adición, la mezcla de reacción se agita durante 1

hora adicional a -65°C, luego se calienta a -20°C, y finalmente se agrega ácido sulfúrico 1 M (220 mililitros). Durante la adición, se empieza a precipitar el producto. La mezcla se agita durante 0.5 horas a 0°C, luego se filtra el producto, y se seca al vacío a 60°C.

Este producto crudo se recristaliza a partir de tolueno (160 mililitros). 54.6 gramos (175 milimoles, 55 por ciento). P.f.: 159°C-161°C; ^{1}H-RMN (CD_2Cl_2: 400 MHz): 1.4 (t, 3H), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 4.08 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (q, 2H), 6.78 (d, 1H, H-C7), 7.18 (s, 1H, H-C4), 7.35 (d, 1H, H-C5), 7.50 (t, 1H, H-C6), 8.81 (s, 1H, H-C3), 9.22 (s, 1H, H-C1).

b) *Acido 2-aminometil-3-(3,8-dimetoxi-naftalen-2-il)-propiónico.*

Una suspensión de etiléster de ácido 2-ciano-3-(3,8-dimetoxi-naftalen-2-il)-acrílico (60 gramos, 193 milimoles) en 900 mililitros de etanol, se hidrogena en la presencia de 12 gramos de Pt/C (5 por ciento) y ácido sulfúrico (30 gramos) a 50°C y a 10 bar. Después del consumo teórico del hidrógeno (aproximadamente 4 horas) se detiene la hidrogenación. El catalizador se filtra, se lava con etanol, y el filtrado se concentra hasta un volumen de 540 mililitros. Luego se agregan 540 mililitros de agua, seguidos por monohidrato de hidróxido de litio (34.85 gramos, 831 milimoles). Esta mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, luego se ajusta el pH hasta un pH de 8 a 8.5 mediante la adición de ácido acético (30.4 gramos). El producto se precipita, la mezcla se enfría a 20°C,

y el producto se filtra. La torta del filtro húmeda se suspende en agua (540 mililitros) y etanol (540 mililitros), se disuelve como la sal de litio, mediante la adición de monohidrato de hidróxido de litio (8.92 gramos, 213 milimoles), se calienta a 60°C, y luego se ajusta el pH hasta un pH de 8.0 a 8.5 mediante la adición de ácido acético (12.8 gramos, 213 milimoles). El producto se precipita, la suspensión se enfría a 20°C, se filtra, se lava con etanol/agua, y se seca al vacío a 80°C. 46.1 gramos (159 milimoles, 83 por ciento).

^{1}H-RMN (CD_3OD/NaOD: 200 Mhz): 2.58-3.20 (m, 5H), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 6.65-6.77 (m, 1H, H-C6), 7.12 (s, 1H, H-C4), 7.22-7.32 (m, 2H, H-C5 y H-C7), 8.00 (s, 1H, H-C1).

c) *Clorhidrato de ácido 6-metoxi-2,3,4,4a,5,10-hexahidro-benzo[.g.]quinolin-3-carboxílico.*

El ácido 2-aminometil-3-(3,8-dimetoxi-naftalen-2-il)-propiónico (40 gramos, 138.2 milimoles) se suspende en tetrahidrofurano (400 mililitros) y butanol terciario (20.48 gramos; 276.3 milimoles). Esta suspensión se enfría a -70°C, y se condensa el amoníaco (150 gramos) en la mezcla, seguido por la adición en porciones de metal de litio (2.3 gramos, 331.4 milimoles). Después de 1.5 horas, se remueve el baño de enfriamiento, y se evapora el amoníaco. A la suspensión se le agrega agua (270 mililitros), y el tetrahidrofurano y el butanol terciario se destilan a 50°C al vacío. Luego esta

solución acuosa se vierte en ácido clorhídrico concentrado (116 gramos), a una temperatura menor de 10°C. El producto deseado se precipita, la mezcla se agita durante 4 horas en el baño de hielo, luego el producto se filtra y se lava con ácido clorhídrico 2 M (72 mililitros), seguido por acetato de etilo (100 mililitros). 39.7 gramos (134 milimoles, 97 por ciento).

^{1}H-RMN (D6-DMSO: 400 Mhz): 1.60-1.75 y 1.90-2.00 y 2.15-2.25 y 2.35-2.42 (m, 2H, H-C4), 2.45-2.57 y 2.62-2.72 y 3.38-3.41 (m, 2H, H-C5), 2.96-3.18 (m, 2H, H-C3, H-C4a), 3.42-3.92 (m, 2H, H-C2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.09-4,30 (m, 2H, H-C10), 6.79-6.86 (m, 1H, H-C7), 6.87-6.95 (m, 1H, H-C9), 7.20-7.28 (m, 1H, H-C8).

d) *Sal de ácido p-toluensulfónico de metiléster de ácido rac-(3R, 4aR, 10aR) y rac-(3S, 4aR, 10aR)-6-metoxi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[.g.]quinolin-3-carboxílico.*

Se disuelve clorhidrato de ácido 6-metoxi-2,3,4,4a,5,10-hexahidro-benzo[.g.]quinolin-3-carboxílico (29.6 gramos, 100 milimoles) en metanol (592 mililitros), y se enfría a -70°C. Luego se agrega $NaBH_4$ (5.68 gramos, 150 milimoles) en porciones, de tal manera que la temperatura no se eleve arriba de -65°C. Después de que se termina la adición, la mezcla se agita durante 2 horas adicionales, luego se calienta a -30°C, y se vierte sobre una solución de ácido sulfúrico (32.3 gramos) en metanol (125 mililitros). La mezcla de reacción se calienta

22

a reflujo durante 3.5 horas. Luego se evapora el metanol, y a partir del residuo, se hace un procesamiento acuoso (acetato de etilo/agua/Na_2CO_3; pH>9). El acetato de etilo se evapora, el residuo se disuelve nuevamente en acetato de etilo, y los dos diaestereómeros se precipitan a 70°C como sus sales de ácido p-toluensulfónico, mediante la adición de una solución de ácido p-toluensulfónico (17.1 gramos, 90 milimoles) en acetato de etilo (150 mililitros). La suspensión se siembra con la mezcla del producto, se enfría en el baño de hielo, se filtra y se lava con acetato de etilo frío. El producto se seca al vacío a 60°C. 35.1 gramos (78.4 por ciento). Cromatografía de líquido de alto rendimiento: mezcla diaestereomérica de aproximadamente 1:1 (área del 99.5 por ciento), ensayo (titulación: 99.0 por ciento). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$:400 Mhz) isómero rac (3R,4aR, 10aR): base libre: 1.38-1.62 (m,2H, 4ax y 4a). 1.88 (br. s, 1H, NH), 2.15-2.33 (m, 2H, 4 eq, 5ax), 2.57-2.62 (m, 3H, (3ax, 10ax, 10a), 2.81-2.90 (m, 1H, 2ax), 2.92-3.05 (m, 2H, 5eq, 10 eq), 3.37-3.46 (m, 1H, 2 eq), 3.72 (s, 3H, $COOCH_3$), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.67-6.78 (m, 2H, H7, H9), 7.09-7.15 (m, 1H, H8). Isómero rac-(3S, 4aR, 10aR): base libre: 1.48-1.69 (m, 2H, 4ax, 4a), 2.03-2.20 (m, 2H, NH, 5ax), 2.38-2.47 (m, 1H, 4 eq), 2.57-2.74 (m, 3H, 3eq, 10ax, 10a), 2.90-3.05 (m, 3H, 2ax, 5eq, 10 eq), 3.54-3.61 (m, 1H, 2eq), 3.76 (s, 3H, $COOCH_3$), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.67-6.76 (m, 2H, H7, H9), 7.08-7.15 (m, 1H, H8).

23

e) *(Sal de ácido canforsulfónico de metiléster de ácido (3R,4aR, 10aR)6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[.g.]quinolin-3-carboxílico*

Una mezcla de 1:1 de sal de ácido p-toluensulfónico de metiléster de ácido rac-(3R,4aR,10aR) y rac-(3S, 4aR, 10aR)-6-metoxi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[.g.]quinolin-3-carboxílico (22.4 gramos, 50 milimoles), ácido acético (10 mililitros), formaldehído al 37 por ciento (acuso, 5.0 gramos, 62 milimoles), 2.5 gramos de Pd/C (10 por ciento) en metanol (225 mililitros), se hidrogena a una presión normal a 60°C, hasta que ya no se consuma más hidrógeno. El catalizador se filtra, y el filtrado, junto con el lavado, se evapora hasta un volumen de 250 mililitros. A esta solución, se le agrega una solución de metilato de sodio 5.4 M en metanol (65 mililitros, 350 milimoles), y la mezcla se calienta a reflujo hasta que se hidroliza completamente el éster (3 horas). Luego se agregan 68.6 gramos de ácido sulfúrico, y se continúa la agitación a reflujo durante otras 6 horas. A esta mezcla del producto reesterificado se le agrega nuevamente una solución de metilato de sodio 5.4 M en metanol (250 mililitros, 1,350 milimoles), y después de una hidrólisis completa (3 horas), se agrega ácido sulfúrico se agrega ácido sulfúrico (69 gramos), mediante lo cual la mezcla se calienta a reflujo durante 6 horas adicionales. El metanol se evapora a presión reducida, y a partir del residuo se hace un procesamiento acuoso (acetato de

---

f) *Acido (3R, 4aR, 10aR)-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-3-carboxílico*

La base libre se libera de 6 gramos (11.5 milimoles) de sal de ácido canforsulfónico de metiléster de ácido (3R, 4aR, 10aR)-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-

benzo[g]quinolin-3-carboxílico (tolueno/agua/Na_2CO_3, pH >9), y la fase de tolueno se evapora a sequedad. Al residuo se le agregan isopropanol (10 mililitros), agua (40 gramos), y NaOH (0.48 gramos, 12 milimoles), y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Luego se ajusta el pH hasta un pH de 5 mediante la adición de ácido sulfúrico al 15 por ciento. El producto se precipita, se filtra, y se lava con agua después de se enfría la suspensión a 5°C. El producto se seca a 80°C al vacío. 2.9 gramos (92 por ciento). ^{1}H-RMN (CD_3OD/NaOD: 400 Mhz): 1.13-1.27 (m, 1H, 4ax), 1.25-1.38 (m, 1H, 4a), 1.75-1.85 (m, 1H, 10 a), 1.96-2.25 (m, 3H, 2ax, 4eq, 5ax), 2.30 (s, 3H, NCH_3), 2.42-2.53 (m, 2H, 3ax, 10ax), 2.82-2.95 (m, 1H, 5eq), 3.00-3.12 (m, 2H, 2eq, 10 eq), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 6.57-6.62 (m, 2H, H7, H9), 6.92-7.00 (m, 1H, H8).

g) *3R,4aR,10aR]-3-(endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-3-il)-metanona.*

El ácido [3R, 4aR, 10aR]-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-3-carboxílico (3.7 gramos, 13.45 milimoles), o el [3R, 4aR, 10aR]-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-3-carboxilato de sodio (4 gramos, 13.45 milimoles, preparado a partir del metiléster anterior con NaOH 1M en MeOH/THF, 1:1, a temperatura ambiente, y precipitado con MTBE), se suspende en

formamida dimetílica seca (150 mililitros) y tetrahidrofurano (50 mililitros) a 0°C. Se agregan clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (2.84 gramos, 14.8 milimoles) e hidroxibenzotriazol (2 gramos, 14.8 milimoles), y la solución se agita durante 90 minutos. Se agrega endo-3-benzhidriloxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano(3.95 gramos, 13.45 milimoles) en tetrahidrofurano (50 mililitros), y la solución se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se apaga con $NaHCO_3$ saturado, se diluye con toluen/acetato de etilo, 1:1, y se lava cuidadosamente con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra al vacío. Sólido blanco, 6.1 gramos (11 milimoles, 82 por ciento). P.f. 248-250°C (base libre). Cromatografía de capa delgada 0.27 (sílice, 8:1:1 de ciclohexanos:tolueno:EtOH/NH_4OH(95:5)), ESI-MS: 550 $[\alpha]_D$-86.9 (c=1.02, diclorometano).

h) *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.*

A una solución de la amida anterior (6.07 gramos, 11.02 milimoles) en tetrahidrofurano (150 mililitros), se le agrega hidruro de litio y aluminio (1.25 gramos, 33.06 milimoles) a temperatura ambiente. Después de 1 día, se agrega una solución saturada de carbonato de potasio (6.2 mililitros), seguida por

dos espátulas de Hyflo. Después de 1 hora, la suspensión blanca se filtra y se lava con tetrahidrofurano. El filtrado se diluye con acetato de etilo (300 mililitros), y se lava con agua y salmuera, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra al vacío. La espuma amarillenta se recristaliza una vez a partir de etanol. 4.97 gramos (9.25 milimoles, 84 por ciento). P.f. 118-122°C (base libre). Cromatografía de capa delgada 0.46 (sílice, 8:1:1 de ciclohexanos: tolueno:EtOH/NH_4OH (95:5)). ESI-MS: 537.4 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ -70.3 (c=1.08, metanol).

Ejemplo 7: **[3R,4aR,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.**

Se prepara de una manera análoga al Ejemplo 6, utilizando [3S, 4aS, 10aS]-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-3-carboxilato de sodio.

P.f. 118-122°C (base libre). ESI-MS: 537 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$ +70.0 (c=1.05, MeOH).

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 6:

Ejemplo 8: **[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 $[MH]^+$. $[\alpha\alpha]_D$-85.1 (c=1.12, DMF).

Ejemplo 9: **[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 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: **N-[1-((3S,4aR,10aR)-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-2,2-difenil-acetamida.**

P.f. 219-222°C (base libre). ESI-MS: 537 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-79.1 (c=1.09, DMF).

Ejemplo 13: **[1-((3S,4aR,10aR)-6-metoxi-1-metil-**

1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-3-ilmetil)-piperidin-4-il]-difenil-metanol.

P.f. 100-118°C (base libre). CI-MS: 511 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-68.3 (c=1.02, DMF).

Ejemplo 14: **(3S,4aR,10aR)-3-{endo-3-[bis-(4-fluoro-fenil)-metoxi]-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. 240-248°C (naftalen-1,5-disulfonato). ESI-MS: 573 $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-34.8 (c=0.996, DMF).

Ejemplo 15: **[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 15:

Ejemplo 16: **[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 17: **[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 18: **[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 19: **[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 20: **[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 20.

Ejemplo 21: **[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 20, utilizando 8-metansulfonato de 1-metil-lisergol.

Ejemplo 22: **[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).

Ejemplo 23: **[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 24: **[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 20, 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 trifloruro 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 25: **[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 26: **[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 27: **[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 28: **[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 20, utilizando 8-metansulfonato de 9,10-dihidrolisergol.

Ejemplo 29: **[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 30: **[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 20, utilizando 8-metansulfonato

de 2-cloro-9,10-dihidrolisergol.

Ejemplo 31: **[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 32: **[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).

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 20, 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 33: **[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 34: **[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 20, utilizando 8-metansulfonato de 6-etil-9,10-dihidrolisergol.

Ejemplo 35: **[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 36: **[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, 569, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-44.6 (c=0.985 cloroformo).

Los siguientes compuestos de la fórmula I se preparan de una manera análoga al Ejemplo 20, utilizando 8-metansulfonato de homo-9,10-dihidrolisergol.

Ejemplo 37: **[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 38: **[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 20, utilizando 8-metansulfonato

de 10α-metoxi-lumilisergol.

Ejemplo 39: **[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 40: **[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 41: **[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 42: **[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 43: **[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 44: **[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 45: **[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 20, 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 (6.2 gramos, 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 46: **[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. 129-136C (acetato de etilo/pentano, base libre). ESI-MS: 580, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-12.0 (c=1.04, MeOH).

Ejemplo 47: **[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 48: **[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 49: **[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 50: **[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 20, 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 51: **[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 52: **[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 53: **[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 54: **[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 20, 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 55: **[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.**

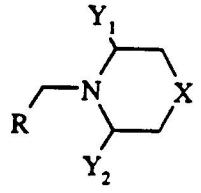
P.f. 115-135°C (EtOH, base libre). ESI-MS: 608, $[MH]^+$. $[\alpha]_D$-58.6 (c=0.915, DMF).

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la invención que antecede, se considera como una novedad, y por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

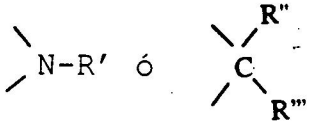
1. Un compuesto de la fórmula I:



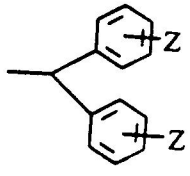
I

en donde:

X es

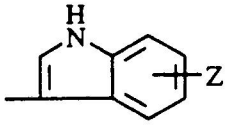


en donde R′ es un grupo (a)

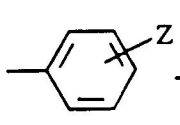


(a)

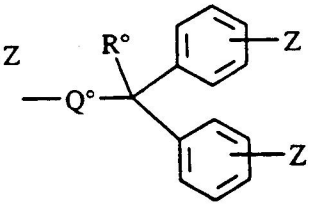
y R′′ es H u OH, y R‴ es un grupo (b), (c), ó (d):



(b)



(c)

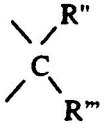


(d)

47

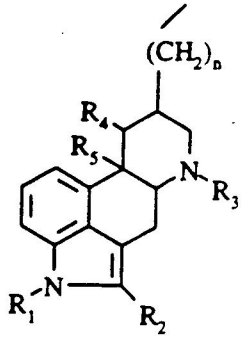
o R'' y R''' cada uno son un grupo (c),

en donde Z es H, halógeno, trifluorometilo, alquilo(de 1 a 4 átomos de carbono), o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), Q° es -O-, -NH-CO- o un enlace sencillo, y R° de hidrógeno o hidroxilo,

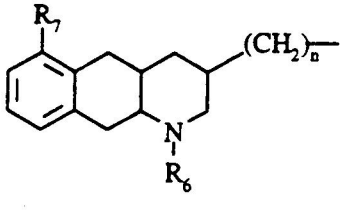
Y_1 e Y_2 es H, o, cuando X es  en donde R'' es H y

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:

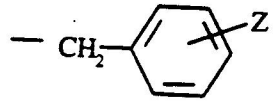
n es de 0 a 3,

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),

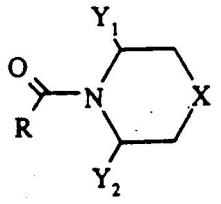
en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

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:

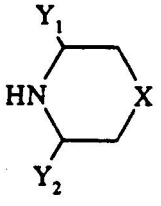
a) reducir un compuesto de la fórmula II:



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 farma-

céuticamente 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.

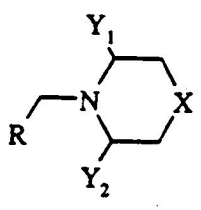
9. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier estado resultante de acumulación o depósito de Aß en el tejido cerebral.

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.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



I

en donde R, X, Y_1, e Y_2 son como se definen en la descripción, y un proceso para su preparación. Los compuestos de la fórmula I son útiles como productos farmacéuticos.

* * * * *

Se retiraron los folios
53 y 54 correspondientes
a la ficha para el archivo
técnico y la ficha para el
archivo del propietario.

Cali 20 de 10
Marzo 29/00

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) *No. SOLICITUD:* 00-6270

(22) *FECHA DE PRESENTACIÓN:* 2000-02-02

(30) *PRIORIDAD:* SÍ

(31) *No. DE SOLICITUD:* 9902938.1

(32) *FECHA DE PRESENTACIÓN:* Febrero 10, 1999

(33) *PAÍS:* GRAN BRETAÑA

(51) *INT. CL.:* A 61K 31/445 // 31/495

(71) *SOLICITANTE:* NOVARTIS AG. domiciliada en Basilea, Suiza

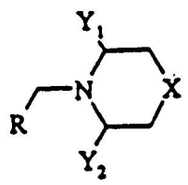
(72) *INVENTORES:* RAINER MARTIN LÜOND (Therwil, Suiza); MARKUS BÄNZIGER (Bubendorf, Suiza); PETER FREY (Bern, Suiza).

(74) *APODERADO:* JIMENA ESCOBAR URIBE

(54) *TÍTULO:* **DERIVADOS DE PIPERIDINA Y PIPERAZINA, SU PREPARACIÓN, SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.**

(57) *RESUMEN:*

La presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I :



Proceso para la preparación de dichos compuestos o una sal de el mismo, una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y métodos para su utilización.

53

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00006270 00000000 Folios: 54
Fecha (AMD): 2000-02-02 15:53:11
Tramite : 092 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Patente de Invención ☑ **Modelo de Utilidad** ☐

55

- ☑ Nombre e identificación del solicitante – 1 ☐
- ☑ Nombre e identificación del inventor – 1 ☐
- ☑ Título o nombre de la invención – 1 ☐
- ☑ Descripción – 3 ☐
- ☐ Reivindicaciones – 4C ☐
- ☐ Resumen – 1 ☐
- ☑ Comprobante de pago – 2 ☐

C[illegible]PLETA INCOMPLETA

[illegible]ño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

CO[illegible]PLETA INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE

Fecha_____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

54 56

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-6270.

Fecha: 3 de febrero del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650
del libro de Protocolo N° 311, obra el
poder N° 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza.
al doctor Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio
Escobar Uribe.
Representante en Santafé de Bogotá D.C. los
mismos.
Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

55
57

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-02-03
430

EXPEDIENTE 0-6270

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses,** contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,3 de febrero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

56

Folio 58

2009-03-29
372

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

RADICACIÓN Nº 00-6270

CONCEPTO TÉCNICO Nº 542 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES** A61K 31/445 // 31/495

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☐ NO ☒	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI ☒ NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☐ NO ☒	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☐ NO ☒	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☒	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☒	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Marzo 29/00

----------cód 202010---------
EXAMINADOR TÉCNICO

57
59

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 542

EXPEDIENTE N° 00-6270 IPC A61K 31/445 // 31/495

En el capítulo descriptivo se debe revisar y corregir cuando se establecen las respectivos sustituyentes para os compuestos de la fórmula II; ya que no se define a que corresponde X, sino que se dan valores para Y (esta no existe en la fórmula II). Esto se presta para confusión.

las reivindicaciones 2 y 3 deben presentarse como reivindicaciones dependientes de una reivindicación principal y no como reivindicaciones independientes. Esto con el fin de que pueda observarse claramente la unidad de invención entre las reivindicaciones.

Revisar y corregir el compuesto que se desea proteger en la reivindicación 3; ya que en dicha reivindicación se establece: ".....indolo[4,3-g]quinolina" y en el capítulo descriptivo (folio 29) aparece: ".....indolo[4.3-fg]quinolina". Esto se presta para confusión.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, las reivindicaciones 8 y 9 deben corregirse de forma tal que no se reivindique el uso de un compuesto de la invención.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse nuevo capítulo reivindicatorio.

En el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático, debe especificarse claramente a que corresponden cada uno de los radicales que aparecen en la estructura de fórmula I (compuestos de la invención).

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Santa Fe de Bogotá D.C., 29 de marzo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

60
58

2000-04-06

EXPEDIENTE 0-6270

AUTO 0263

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora Jimena Escobar Uribe, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 04 ABR 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 06 ABR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia