



Organización y
Digitalización CSA Ltda



CSA847886

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-149335

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE CATECOLAMINA UTILES PARA EL TRATAMIENTO

DE ENFERMEDAD DE PARKINSON

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

VALBY-COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 85.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149335- -00000-0000

Fecha: 2009-12-30 16:56:15 Dep. 2020 DIR.NULVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 198**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **H. LUNDBECK A/S**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca.

Dirección: Ottiliavej 9,
DK-2500 Valby-Copenhagen,
DinamarcaDomicilio: Valby-Copenhagen,
Dinamarca**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)****1. Morten JØRGENSEN**Aldershvilevej 94,
DK-2880 Bagsværd,
Dinamarca**3. Ask PÜSCHL**Hardorffsvej 7A, 4.tv,
DK-1874 Frederiksberg,
Dinamarca**5. Jennifer LARSEN**Bellisvej 21,
DK-4000 Roskilde,
Dinamarca**2. Benny BANG-ANDERSEN**Lillegrund 33,
DK-2300 Copenhagen S,
Dinamarca**4. Niels MØRK**Bakkevej 59,
DK-2830 Virum,
Dinamarca

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/DK2008/050214Publicación Internacional No. WO 2009/026934Fecha: 28 de agosto de 2008Fecha: 05 de marzo de 2009

6

Título (54)**DERIVADOS DE CATECOLAMINA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDAD DE PARKINSON**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 491/004

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK

(32) Fecha

31 de agosto de 2007

(31) Número de Solicitud

PA200701250

9

Comprobante de pago No.: 09-92,427**Fecha:** 07 de diciembre de 200909-92,42807 de diciembre de 200909-92,42907 de diciembre de 200909-92,43007 de diciembre de 200909-94,03315 de diciembre de 200909-96,12921 de diciembre de 200909-96,10721 de diciembre de 2009

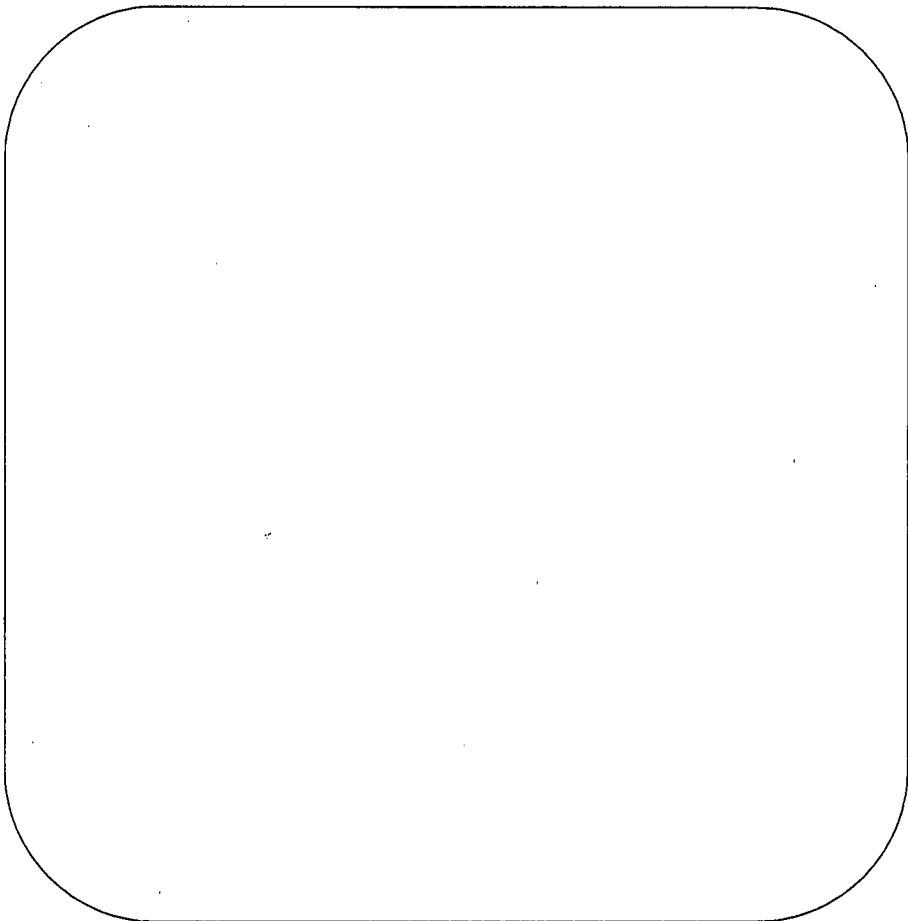
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 30 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$750.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

266
SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/026934 A1

Descripción:

Páginas 65 en el idioma original

Páginas 89 en español

Reivindicaciones: Número (s) 45

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

245 () 5
For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,

Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetable varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above-rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions, observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights and actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above cases they may substitute this Power of Attorney with the original or a photocopy of the same, and desist, transact, admit the facts of the case, cancel, receive, ratify, and ratify the acts done by the representatives without a Power of Attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy
11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department

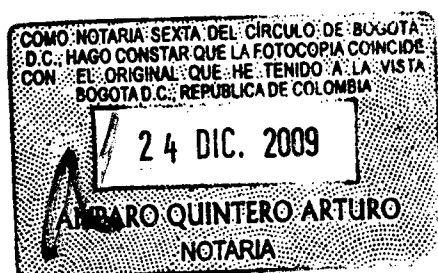
Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público

Derechos: 200,- DKK.

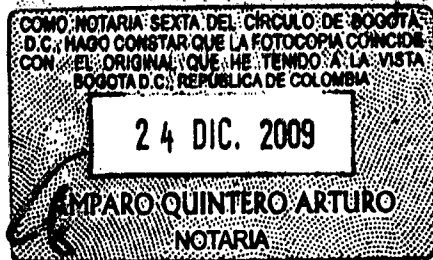


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

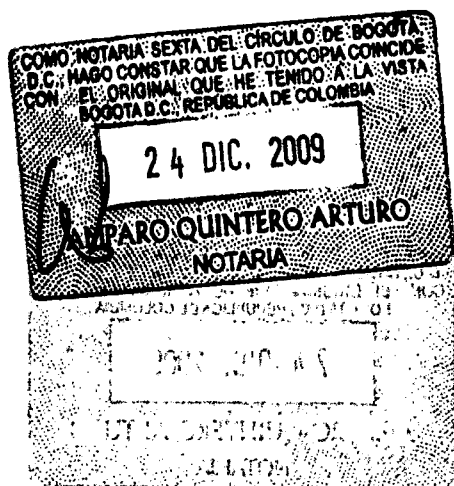
ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 10 JUNI 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Engel Elgaard
ENGEL ELGAARD



Notary public of
Denmark

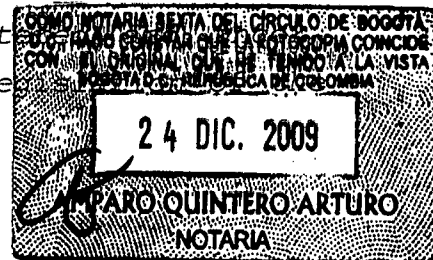


Signature

The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Law of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

PIA SØDEQUIST

DIRECTOR GENERAL

18 MAI 1998
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.
INGRE BLIGAART

8

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A :

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

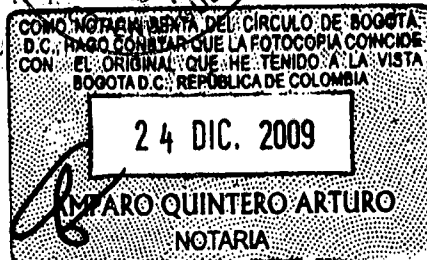
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL -1 PM 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

51248

Calderón

SEMPER
INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HA GO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

24 DIC. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

2

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

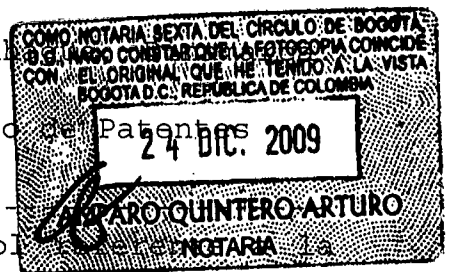
(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague,

(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español

existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)



El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

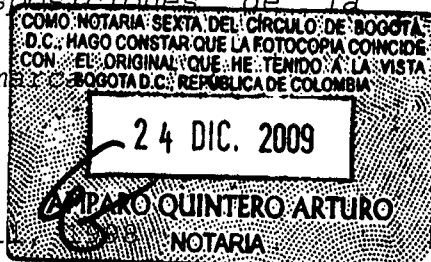
atestigua que

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

*del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca*

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 14
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

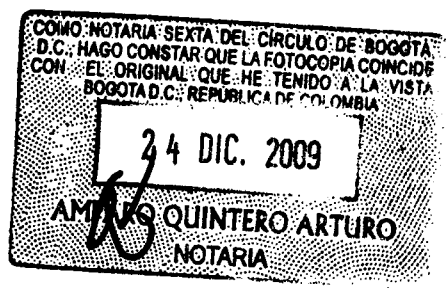
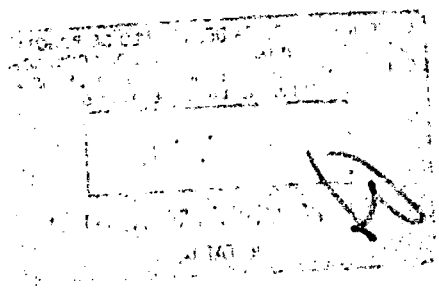
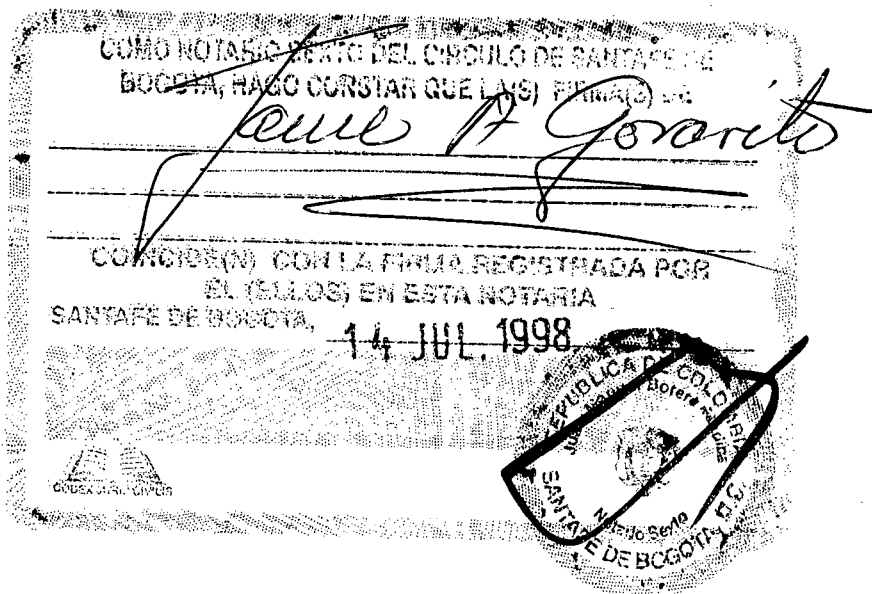
COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

[Firma manuscrita]

[Firma manuscrita]
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
24 DIC. 2009
CAMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



270004153618181211
2300031111
20091224
MUNICIPIO DE BOGOTA
SECRETARIA DE PLANEACION
NACIONAL

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 March 2009 (05.03.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/026934 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 491/04 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/4741 (2006.01)

Virum (DK). **LARSEN, Jennifer** [CA/DK]; Bellisvej 21,
DK-4000 Roskilde (DK).

(21) International Application Number:
PCT/DK2008/050214

(74) Common Representative: **H. LUNDBECK A/S**; Corpo-
rate Patents, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).

(22) International Filing Date: 28 August 2008 (28.08.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA200701250 31 August 2007 (31.08.2007) DK

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): **H.
LUNDBECK A/S** [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby
(DK).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **JØRGENSEN,
Morten** [DK/DK]; Aldershvilevej 94, DK-2880 Bagsværd
(DK). **BANG-ANDERSEN, Benny** [DK/DK]; Lille-
grund 33, DK-2300 Copenhagen S (DK). **PÜSCHL, Ask**
[DK/DK]; Hardorffsvej 7A, 4.tv, DK-1874 Frederiksberg
(DK). **MØRK, Niels** [DK/DK]; Bakkevej 59, DK-2830

Published:
— with international search report



WO 2009/026934 A1

(54) Title: CATECHOLAMINE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

(57) Abstract: The present invention relates to novel catecholamine derivatives of Formula I, to processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and to their use in therapy.

CATECHOLAMINE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Description**5 Field of the invention**

The present invention relates to novel catecholamines and catecholamine derivatives, to processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy. Further, the compounds of the invention may be useful as PET ligands.

10

Background art

Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Huntington's disease are becoming more prevalent with the aging population. One particular neurodegenerative disease, which typically has its onset between the ages of 50 and 80 years of age, is Parkinson's disease (PD).

15 PD is a disorder of the brain, which is characterized by tremor and difficulty with walking, movement, and coordination.

Dopamine (DA) is a chemical neurotransmitter, which is utilized by brain cells to transmit impulses to control or modulate peripheral muscle movement. PD is believed to be caused by
20 a progressive deterioration of DA-containing neurons in the substantia nigra zona compacta of the brain. The degeneration of the DA-containing neurons results in reduced amounts of DA in the brain. This process is thought to disturb the nerve cell function such that impulses are not transmitted properly, resulting in a loss of muscle control and function.

25 Currently, there is no cure for PD. Treatments are typically aimed at controlling the PD symptoms, primarily by replacing the DA with either (levo)-3,4-dihydroxy phenylalanine (L-DOPA) which is metabolized to DA, or by administering chemical agents that stimulate the DA receptors. These receptors fall into two broad classes, D1-type and D2-type receptors. The former is divided into D1 and D5 receptors, while the D2 receptor family consists of D2,
30 D3, and D4 receptors.

14

Certain hydroxylated (phenols or catechols) phenylethylamines (as such or forming part of a semirigid/rigid ring system) are known to possess dopaminergic activity at least in animal models. However, their clinical use is limited because they have low or no oral bioavailability, most likely due to their high first-pass metabolism. However, Apomorphine, which belongs to this class of compounds, is used clinically in PD therapy albeit with a non-oral delivery (typically intermittent subcutaneous administration or daytime continuous infusion). Several clinical studies are ongoing with alternative delivery strategies for Apomorphine therapy in PD such as intranasal and sublingual formulations. However these efforts are yet to result in an option for the clinical treatment of PD.

10 Direct DA receptor agonists are able to activate the DA autoreceptors as well as the postsynaptic DA receptors. The effects of autoreceptor stimulation appear to predominate when e.g. Apomorphine is administered at low doses, whereas at higher doses the attenuation of DA transmission is outweighed by the enhancement of postsynaptic receptor stimulation. 15 The antipsychotic effects in man of low doses of e.g. Apomorphine are likely due to the autoreceptor stimulation [for a discussion of clinical data, see: Tamminga; J. Neurol. Trans., 109(3), 411 (2002)].

L-DOPA is an efficacious PD drug (a prodrug of dopamine) with a poor PK profile leading to dyskinesia and other response fluctuations. Selective D2-agonists (e.g. Pramipexole) give less dyskinesia, but lack efficacy in late PD and eventually need complementation or replacement with L-DOPA. L-DOPA and Apomorphine are currently the most efficacious PD drugs and they stimulate both D1 and D2 receptors.

25 As mentioned previously, the poor oral bioavailability of catecholamines has prevented their clinical use as oral drugs. The related phenolic amines have similar poor oral bioavailability limiting their clinical use as orally active drugs. However, Rotigotine, which belongs to this class of compounds, was recently introduced as a new PD drug based on a transdermal delivery. For Apomorphine, animal studies have shown that transdermal delivery or via 30 implants may provide possible forms of administration. However, when the delivery of Apomorphine from implants was studied in monkeys [F. Bibbiani, L.C. Constantini, R. Patel, T.N. Chase Experimental Neurology 2005, 192, 73] it was found that in most cases the

15
animals had to be treated with the immunosuppressant Dexamethasone to prevent local irritation and other complications following the implantation surgery. Transdermal delivery of Apomorphine has also been associated with local skin irritation and coloration.

5 Apart from PD, other diseases in which an increase in dopaminergic turnover may be beneficial are geriatrics, for preventing bradykinesia and depression and in the improvement of mental functions including various aspects of cognition as discussed above. It can have a positive effect in depressed patients, and it can be used in obesity as an anorectic agent. It can improve minimal brain dysfunction (MBD), narcolepsy, and potentially the negative, the
10 positive as well as the cognitive symptoms of schizophrenia. Restless leg syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) are alternative indications, which are clinically treated with DA-agonists. In addition, impotence and erectile dysfunction are also likely to be improved by treatment with DA-agonists. Thus, improvement of sexual functions in both women and men is another possible indication for treatment with DA-agonists since erectile
15 dysfunction (impotence in men) and sexual stimulation in e.g. menopausal women (stimulation of vaginal lubrication and erection of clitoris) potentially can be achieved via DA-receptor stimulation. In this context, it is noteworthy that Apomorphine when given sublingually is used clinically to improve erectile dysfunction. Clinical studies of L-DOPA and the D2 agonist Pramipexole therapy in Huntington's disease have shown promising
20 results; thus treatment of Huntington's disease is another potential application of the compounds of the invention. DA is involved in regulation of the cardiovascular and renal systems, and accordingly, renal failure and hypertension can be considered alternative indications for the compounds of the invention.

25 An alternative to the non-oral formulations of the catecholamines involves the use of a prodrug. A problem associated with the development of such compounds for clinical use is the difficulties associated with predicting conversion to the catecholamine itself in humans. Various ester prodrugs of catecholamines have been reported in the literature such as enterically coated NPA esters for duodenal delivery [see eg. Wikström, Dijkstra, Cremers, Ivo; WO 02100377], and the D1-like agonist Adrogolide [ABT-431; DAS-431, a diacetyl
30 prodrug of A-86929]. Adrogolide undergoes a high hepatic first-pass metabolism in man after oral dosing and, as a result, has a low oral bioavailability (app. 4%). In PD patients,

intravenous (IV) Adrogolide has antiparkinson efficacy comparable to that of L-DOPA [Giardina, Williams; CNS Drug Reviews, 7, 305 (2001)]. An alternative approach involves the 'masking' of the two hydroxyl groups in the catechol as the corresponding methylene-di-oxy (MDO) acetal, as the acetal derived from other aldehydes than formaldehyde, or as the ketal derived from various ketones. This prodrug principle has been reported for the Aporphines more than 20 years ago [Baldessarini, Ram, Neumeyer; Neuropharmacology, 21(10), 953 (1982)]. Of these potential prodrugs to Apomorphine and related compounds, only that derived from N-*n*-propyl Apomorphine (NPA) and formaldehyde showed significant efficacy in animal models of PD. Over the following ~25 years, these findings have not lead to a PD drug based on the MDO-masked Aporphines or related compounds.

Despite the long-standing interest in the field, there is evidently still an unmet need as regards developing efficient, well-tolerated and orally active drugs for the treatment of PD. A mixed D1-like/D2-like agonist giving continuous dopaminergic stimulation may fulfill such unmet needs.

Summary of the Invention

The present invention relates to novel catecholamine derivatives, which the inventors have found may offer suitable alternatives to current marketed treatments of neurodegenerative diseases such as PD and Huntington's disease and to the treatment of other indications discussed herein, such as eg. dyskinetic disorders, cognitive impairment and restless legs syndrome (RLS), and to compounds that are *in vivo* metabolizable prodrugs hereof.

Cognitive impairment can be experienced in several patients groups, e.g. schizophrenic, depressive or psychotic patients and patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Parkinson's disease, mild cognitive impairment (MCI), dementia, anxiety, age associated memory impairment, Alzheimer's Disease or post-traumatic stress disorder and patients taking benzodiazepines or tricyclic antidepressants and in a range of neurodegenerative diseases in addition to Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease. The phrase "cognitive impairment" refers to the difficulties with attention, learning, memory and executive function (relevant reactions to external stimuli). These can include: deficits in

attention, disorganized thinking, slow thinking, difficulty in understanding, poor concentration, impairment of problem solving, poor memory, difficulty in expressing thoughts and/or difficulty in integrating thoughts, feelings and behaviour and extinction of irrelevant thoughts as well as attention and vigilance, verbal learning and memory, visual learning and memory, speed of processing and social cognition.

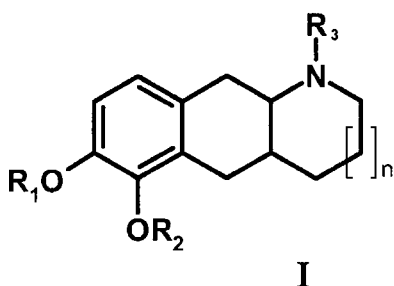
The objective of the present invention is to provide novel compounds, which are both potent dopamine D1-like and D2-like agonists, and which may be used in the treatment of neurological and psychiatric diseases

A further objective of the present invention is to provide novel compounds for oral administration in the treatment of PD and other diseases or disorders, which responds favourably to an increased dopaminergic turnover.

PET (positron emission tomography) analysis is an important tool in the diagnosis of PD. Some of the compounds of the invention have potential applications as PET ligands for imaging studies of the DA-receptors or as intermediates for the preparation of such ligands, which may, for example, be applied in receptor localization studies as well as for the determination of receptor occupancy determination for compounds with affinities for the DA receptors. A further objective is therefore to provide radiolabeled compounds of the present invention, which are considered to be valuable PET ligands.

Further objectives of the invention will become apparent upon reading the present specification.

Accordingly, in one aspect the present invention relates to compounds of formula I:



- wherein $n = 0, 1$
- R_1 and R_2 are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkanoyl, phenylacetyl or benzoyl, or wherein R_1 and R_2 are fused and form a methylene (CH_2) group, a carbonyl ($C=O$) group, or an oxalyl ($O=C-C=O$) group
- 5 • R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, *n*-propyl, *cyclo*-propyl, *cyclo*-butyl, allyl, propargyl, hydroxyethyl, 3-fluoropropyl and 2-fluoroethyl

and addition salts thereof with pharmaceutically acceptable acids, provided that the compound is not one of the following racemates:

- 10 • Racemic-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol
- Racemic-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol
- Racemic-1-ethyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol
- Racemic-1-*n*-propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol

- 15 The C_{1-6} alkanoyl group means a straight-chain or branched-chain alkanoyl group containing from 1 to six carbon atoms, examples of which include a formyl group, an acetyl group, a pivaloyl group, and the like.

- 20 In a particular embodiment, the invention relates to compounds of formula I in the form of a substantially pure single enantiomer or a single diastereomer.

In another particular embodiment, the invention relates to compounds of formula I in the form of a mixture of enantiomers, a mixture of diastereomers, or a substantially pure polymorph.

- 25 In a particular embodiment, the invention relates to compounds of Formula I which have *trans*-fused ring systems. In another embodiment the invention relates to compounds of Formula I, which have *cis*-fused ring systems.

- 30 In an embodiment the invention relates to compounds of Formula I, for which $n = 0$. In another embodiment the invention relates to compounds of Formula I, for which $n = 1$.

In separate embodiments of the invention, the compound is selected from one of the specific compounds disclosed in the Experimental Section.

In a particular embodiment, the invention relates to compounds of Formula I wherein R₃ is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, *n*-propyl, allyl, and propargyl. In another embodiment, the invention relates to compounds of Formula I wherein R₃ is selected from the group consisting of *cyclo*-propyl, *cyclo*-butyl, and hydroxyethyl.

In a specific embodiment, the invention relates to compounds of Formula I wherein *n*=1, and which are further characterized by being the substantially pure (4aR,10aR)-enantiomer.

The invention furthermore relates to compounds of Formula I wherein R₁ and R₂ are both hydrogen and R₃ is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and *n*-propyl.

The invention also relates to compounds of Formula I wherein R₁ and R₂ are fused and form a methylene (CH₂) group, and R₃ is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and *n*-propyl, such as methyl and *n*-propyl.

In separate embodiments of the invention, the compound is selected from one of the following specific compounds:

trans-1-methyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benzo[f]indole-5,6-diol

cis-1-methyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benzo[f]indole-5,6-diol

trans-1-*n*-propyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benzo[f]indole-5,6-diol

cis-1-*n*-propyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benzo[f]indole-5,6-diol

(4aR,10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol

(4aS,10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol

(4aR,10aR)-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol

(4aS,10aS)-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol

(4aR,10aR)-1-ethyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol

(4aS,10aS)-1-ethyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol

(4aR,10aR)-1-*n*-propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol

(4aS,10aS)-1-*n*-propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol

- (4aR,10aR)-1-(2-hydroxyethyl)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol
 (4aR,10aR)-1-allyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol
 (4aR,10aR)-1-prop-2-ynyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol
 (4aR,10aR)-1-*cyclo*-propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol
 5 (4aR,10aR)-1-*cyclo*-butyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol
 (6aR,10aR)-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahydro-1,3-dioxo-7-aza-cyclopenta[a]anthracene
 (6aR,10aR)-7-methyl-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahydro-1,3-dioxo-7-azacyclopenta[a]
 anthracene
 (6aR,10aR)-7-ethyl-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahydro-1,3-dioxo-7-aza-cyclopenta[a] anthracene
 10 (6aR,10aR)-7-*n*-propyl-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahydro-1,3-dioxo-7-aza-cyclopenta[a]
 anthracene
 Acetic acid (4aR,10aR)-7-acetoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g] quinolin-6-yl ester
 Acetic acid (4aS,10aS)-7-acetoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g] quinolin-6-yl ester
 2,2-Dimethylpropionic acid (4aR,10aR)-7-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-1-methyl-
 15 1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinolin-6-yl ester
 Acetic acid (4aS,10aS)-6-acetoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g] quinolin-
 7-yl ester
 Acetic acid (4aS,10aS)-6-acetoxy-1-ethyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g] quinolin-7-
 yl ester
 20 2,2-Dimethylpropionic acid (4aR,10aR)-7-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-1-*n*-propyl-
 1,2,3,4,4a,5, 10,10a-octahydro-benzo[g]quinolin-6-yl ester

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof

- 25 In another aspect the present invention relates to radiolabeled compounds of Formula I and
 the use thereof in various biological assays such as PET-studies, *in vivo* binding studies and *in*
vitro assays.

- In a further aspect the invention provides the use of a compound of Formula I, or a
 30 pharmaceutically acceptable acid addition salt hereof, as a medicament.

The compound of Formula I, either as the free base, or as a pharmaceutically acceptable acid addition salt, or as a pharmaceutical composition, may be administered in any suitable way e.g. orally, buccally, sublingually, non-orally or parenterally, and the compound may be presented in any suitable form for such administration, e.g. orally in the form of tablets, capsules, powders, syrups, solutions or dispersions, non-orally in the form of eg. transdermal patches or parenterally in the form of dispersions or solutions for injection. In one embodiment, the compound of Formula I is administered in the form of a solid pharmaceutical entity, suitably as a tablet or a capsule.

- 10 The compounds of Formula I form pharmaceutically acceptable acid addition salts with a wide variety of organic and inorganic acids. Such salts are also part of this invention.

A pharmaceutically acceptable acid addition salt of the compound of Formula I is formed from a pharmaceutically acceptable acid as is well known in the art. Such salts include the pharmaceutically acceptable salts listed in Journal of Pharmaceutical Science, 66,2-19 (1977) and are known to the skilled person. Typical inorganic acids used to form such salts include hydrochloric, hydrobromic, hydriodic, nitric, sulphuric, phosphoric, hypophosphoric, metaphosphoric, pyrophosphoric, and the like. Salts derived from organic acids, such as aliphatic mono and dicarboxylic acids, phenyl substituted alkanoic acids, hydroxyalkanoic and hydroxyalkandioic acids, aromatic acids, aliphatic and aromatic sulfonic acids, may also be used. Such pharmaceutically acceptable salts thus include the chloride, bromide, iodide, nitrate, acetate, phenylacetate, trifluoroacetate, acrylate, ascorbate, benzoate, chlorobenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, methylbenzoate, o-acetoxybenzoate, isobutyrate, phenylbutyrate, α -hydroxybutyrate, butyne-1,4-dicarboxylate, hexyne-1,4-dicarboxylate, caprate, caprylate, cinnamate, citrate, formate, fumarate, glycollate, heptanoate, hippurate, lactate, malate, maleate, hydroxymaleate, malonate, mandelate, mesylate, nicotinate, isonicotinate, oxalate, phthalate, teraphthalate, propiolate, propionate, phenylpropionate, salicylate, sebacate, succinate, suberate, benzenesulfonate, p-bromobenzenesulfonate, chlorobenzenesulfonate, ethylsulfonate, 2-hydroxyethylsulfonate, methylsulfonate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, naphthalene-1,5-sulfonate, p-toluenesulfonate, xylenesulfonate, tartrate, and the like.

Methods for the preparation of solid pharmaceutical preparations are also well known in the art. Tablets may thus be prepared by mixing the active ingredient with ordinary adjuvants, fillers and diluents and subsequently compressing the mixture in a convenient tableting machine. Examples of adjuvants, fillers and diluents comprise microcrystalline cellulose, corn starch, potato starch, lactose, mannitol, sorbitol talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvant or additive such as colourings, aroma, preservatives, etc. may also be used provided that they are compatible with the active ingredients.

In particular, the tablet formulations according to the invention may be prepared by direct compression of a compound of Formula I in admixture with conventional adjuvants or diluents. Alternatively, a wet granulate or a melt granulate of a compound of Formula I, optionally in admixture with conventional adjuvants or diluents may be used for compression of tablets.

Solutions of a compound of Formula I for injections may be prepared by dissolving the active ingredient and possible additives in a part of the solvent for injection, preferably sterile water, adjusting the solution to the desired volume, sterilisation of the solution and filling in suitable ampoules or vials. Any suitable additive conventionally used in the art may be added, such as tonicity agents, preservatives, antioxidants, solubilising agents, etc. Alternatively the active ingredient, eg. as the free base may be dissolved in a digestible or non-digestible oil, mixtures hereof or similar, to prepare an intramuscular depot formulation capable of releasing the active ingredient over a prolonged period of time.

Pharmaceutical formulations of the compound of Formula I to be used in transdermal applications, such as transdermal patches, may optionally contain permeation activators to facilitate the passage of the active ingredient through the skin.

In another aspect, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents and excipients.

23

In a specific embodiment of the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, wherein R_1 and R_2 are both hydrogen and R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and *n*-propyl for non-oral administration, such as transdermal, nasal, buccal, intramuscular or subcutaneous administration.

In a further aspect the invention provides the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease and Huntington's disease.

In a further aspect the invention provides the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of psychoses, impotence, renal failure, heart failure or hypertension.

In another aspect the invention provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of cognitive impairment in a mammal.

In a still further aspect the invention provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of restless legs syndrome (RLS) or periodic limb movement disorder (PLMD).

In a different aspect the invention provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of movement disorders, poverty of movement, dyskinetic disorders, gait disorders or intention tremor in a mammal.

In a further aspect the invention provides the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the treatment of neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease and Huntington's disease.

- 5 In a further aspect the invention provides the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the treatment of psychoses, impotence, renal failure, heart failure or hypertension.

- 10 In another aspect the invention provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the treatment of cognitive impairment in a mammal.

- 15 In a still further aspect the invention provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the treatment of restless legs syndrome (RLS) or periodic limb movement disorder (PLMD).

- 20 In a different aspect the invention provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the treatment of movement disorders, poverty of movement, dyskinetic disorders, gait disorders or intention tremor in a mammal.

- 25 In separate aspects the invention provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the manufacture of medicaments, which are intended for oral administration, or for non-oral administration.

- 30 The invention also provides a method of treating a mammal suffering from a neurodegenerative disorder such as Parkinson's disease and Huntington's disease comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

- In another aspect the invention also provides a method of treating a mammal suffering from psychoses, impotence, renal failure, heart failure or hypertension, comprising administering to

the mammal a therapeutically effective amount of a compound of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

5 In a further aspect the invention provides a method of treating a mammal suffering from a cognitive impairment, comprising administering to the mammal an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

10 The invention also relates to a method of treating a mammal suffering from restless legs syndrome (RLS) or periodic limb movement disorder (PLMD), comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable addition salt thereof.

15 The invention also relates in a separate aspect to a method of treating a mammal suffering from movement disorders, poverty of movement, dyskinetic disorders, gait disorders or intention tremor comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

In a specific embodiment of the invention the mammal is a human subject

20 The therapeutically effective amount of a compound of Formula I, calculated as the daily dose of the compound of Formula (I) above as the free base, is suitably between 0.01 and 125 mg/day, more suitable between 0.05 and 100 mg/day, e.g. preferably between 0.1 and 50 mg/day.

25 In a specific embodiment the daily dose of the compound of Formula I is between 1 and 10 mg/day.

In another embodiment the daily dose of the compound of Formula I is less than about 1 mg/day.

30 In a separate embodiment the daily dose of the compound of Formula I is about 0.1 mg/day.

26

In a further embodiment the invention provides an oral formulation comprising from 0.001 mg to 125 mg of a compound of Formula I.

In a further embodiment the invention provides an oral formulation comprising from 0.001 mg to 0.1 mg of a compound of Formula I.

In a further embodiment the invention provides an oral formulation comprising from 0.01 mg to 1 mg of a compound of Formula I.

In a further embodiment the invention provides an oral formulation comprising from 0.1 mg to 10 mg of a compound of Formula I.

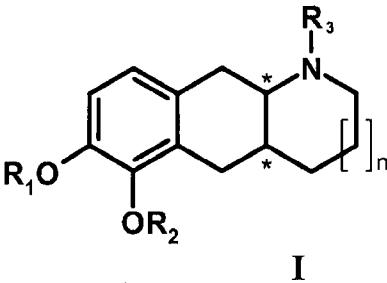
Figures

Figure 1: Dose-response curve for the concentration-dependent stimulation of intracellular Ca^{2+} release by dopamine in hD5-transfected CHO-Ga16 cells.

Figure 2: Crystal structure of example **2d2**. The absolute configuration was determined by the anomalous scattering of the ‘heavy’ bromine atom.

Detailed Description of the Invention

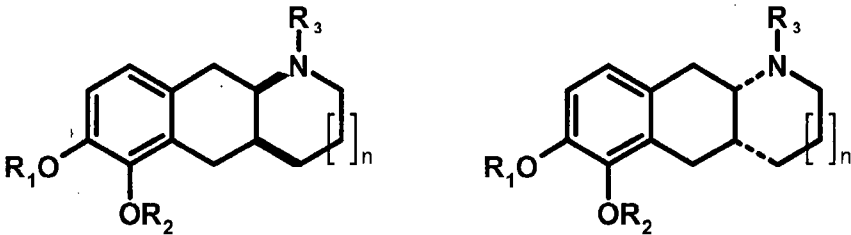
The compounds of the present invention contain two chiral centers (denoted with * in the below formula)



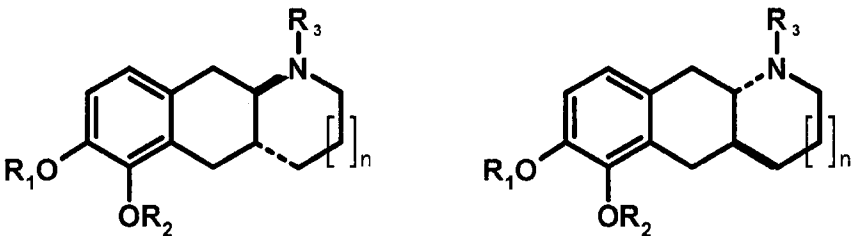
25

The compounds of the invention therefore can exist in two different diastereomeric forms, the *cis*- and *trans*-isomers, which forms both fall under the scope of the present invention.

5

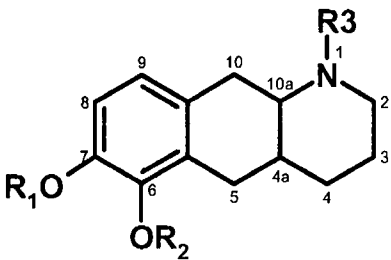


cis forms of the compounds of formula I

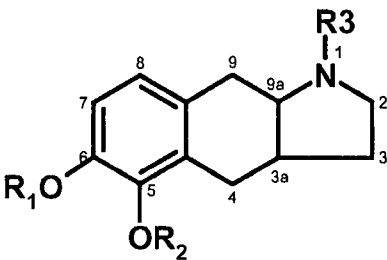


trans forms of the compounds of formula I

10 The ring-atoms of the compounds of the invention are numbered as follows:



Formula I, n = 1



Formula I, n = 0

The diastereomeric forms further comprise two enantiomeric forms each, which means that the compounds of Formula I overall exist as the individual (*R,R*), (*R,S*), (*S,S*) and (*S,R*) enantiomers.

15

28

The compounds of Formula I have been found to behave like orally active Apomorphine-analogues, which render them potentially useful in relation to treatment of Parkinson's disease and other diseases/disorders, which responds favorably to an increased dopaminergic turnover.

5

A specific embodiment of the present invention relates to the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable addition salt thereof for improving cognition in a mammal in a condition of cognitive impairment wherein the condition is associated with schizophrenia. In another embodiment of the invention the condition is associated with Parkinson's Disease. In another embodiment of the invention the condition is associated with dementia, such as AIDS dementia. In another embodiment of the invention the condition is associated with an anxiety disorder. In another embodiment of the invention the condition is associated with age associated memory impairment. In another embodiment of the invention the condition is associated with depression, including major depression, in particular in elderly. In another embodiment of the invention the condition is associated with the use of benzodiazepines. In another embodiment of the invention the condition is associated with the use of tricyclic antidepressants. In another embodiment of the invention the condition is associated with Alzheimer's Disease. In another embodiment of the invention the condition is associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). In another embodiment of the invention the condition is associated with post-traumatic stress disorder (PTSD).

10
15
20

In a further embodiment the present invention relates to the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable addition salt thereof for the treatment of dyskinesias in a mammal.

25

In another embodiment the present invention relates to the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable addition salt thereof for the treatment of a mammal suffering from depression, such as major depression, bipolar disorder or anxiety.

30

According to the present invention an interesting neuropharmacological difference has been found between the two *trans*-enantiomers of underivatized catecholamines of Formula I (R_1 and $R_2 = H$), which have been prepared in enantiomerically pure form by a process of the

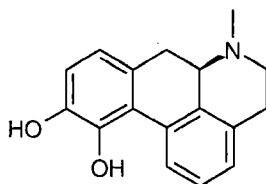
current invention. It has thus been demonstrated that the (4aR,10aR) enantiomers are potent, dual D1/D2 agonists with EC_{50} values <200 nM [see the Experimental Section for a description of the *in vitro* assays used], whereas the (4aS,10aS) antipodes are much less potent D1 agonists, and only display moderately strong D2 agonism.

5

Some of the (4aR,10aR) enantiomers of compounds of Formula I have furthermore been tested for D5 affinity and have proven to be very potent D5 agonists with EC_{50} values <10 nM.

- 10 The racemic compounds of Formula I for which $n = 1$, R_1 and $R_2 =$ hydrogen and $R_3 =$ hydrogen, methyl, ethyl and *n*-propyl have previously been disclosed [see e.g. Cannon, Lee, Beres, Goldman; J. Heterocycl. Chem., 17, 1633 (1980)], and their dopaminergic activity discussed [see e.g. Bradbury, Costall, Naylor; Neuropharmacology 23(9), 1025 (1984); Bradbury, Cannon, Costall, Naylor; Eur. J. Pharmacol. 105(1-2), 33 (1984)]. The racemic
15 compound of Formula I for which $n = 1$, R_1 and $R_2 =$ hydrogen and $R_3 =$ ethyl has been reported to stimulate both D1 and D2 receptors [Itoh, Goldman, Kebabain; Eur. J. Pharmacol., 108 (1), 99 (1985)]. However, none of these prior art documents discuss the enantioselectivity of the compounds of Formula I, or the different selectivities obtained *in vitro* vs. *in vivo*.

- 20 As mentioned previously, the compound Apomorphine is currently used clinically in PD therapy. Apomorphine is a mixed D1-like/D2-like agonist:



Apomorphine

- When the compounds of the invention are tested *in vitro* and *in vivo* for their effect on D1 and D2 receptors, their pharmacological profiles are very different from that of Apomorphine (see
25 Experimental Section for details)

It has been demonstrated that the D1/D2 selectivity ratio for the underivatized catecholamines of Formula I (R_1 and $R_2 = H$) changes dramatically when comparing *in vitro* with *in vivo* measurements. In *in vitro* assays, these compounds are significantly more potent on D2

receptors than on D1 receptors (typically with a ratio of ~100). However, the *in vivo* ratio is shifted towards a 2-10 fold selectivity.. Thus, it is evident that an extrapolation from *in vitro* data to the *in vivo* situation cannot be made for the compounds of the invention.

5 As mentioned previously, the presently available information supports the hypothesis that a D1-like agonist (be it selective for either subtype or a mixed D1/D5 agonist) could have important applications in the treatment of cognitive impairment in e.g. psychosis, PD, and Alzheimer's disease (AD), and Huntington's disease. This might well be the case also for dual action D1/D2 agonists, such as the compounds of Formula I.

10

In a particular embodiment, the invention therefore relates to substantially pure (4aR,10aR) enantiomers of compounds of Formula I wherein $n=1$, R_1 and R_2 are both hydrogen and R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, *n*-propyl, allyl, and propargyl.

15

In another embodiment, the invention relates to substantially pure (4aR,10aR) enantiomers of compounds of Formula I wherein $n=1$, R_1 and R_2 are both hydrogen and R_3 is *n*-propyl

20

In another embodiment, the invention relates to substantially pure (4aR,10aR) enantiomers of compounds of Formula I wherein $n=1$, R_1 and R_2 are both hydrogen and R_3 is methyl

In a separate embodiment, the invention relates to substantially pure (4aR,10aR) enantiomers of compounds of Formula I wherein $n=1$

25

The invention also relates to compounds of Formula I to be used as PET ligands or as intermediates therefore. The desired radiolabel can be introduced by the use of radio-labeled precursors, including ^{11}C -labelled precursors such as [^{11}C]methyl iodide, [^{11}C]methyl triflate, etc. The compounds may also be labeled with ^3H , ^{18}F or. In a specific embodiment of the invention is therefore provided a radiolabeled compound of Formula I in which the radiolabel

30

is selected from ^{11}C , ^3H , ^{18}F or ^{123}I .

The radiolabeled compounds of Formula I wherein R_1 and R_2 are both hydrogen are particularly preferred as radioligands.

31

In a specific embodiment, the invention relates to a radiolabeled compound of Formula I wherein $n=1$, R_1 and R_2 are both hydrogen and R_3 is 3- (^{18}F) -fluoropropyl or 2- (^{18}F) -fluoroethyl.

5

Another embodiment relates to the free base of a compound of Formula I, or a salt hereof, or a pharmaceutical composition hereof and the uses as described herein, wherein the compound of Formula I has a *trans*-diastereomeric excess of at least 10% (10% *trans*-diastereomeric excess means that the ratio of the *trans*- to the *cis*-diastereoisomer is 55:45 in the mixture in question), at least 25%, at least 50%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, at least 95%, at least 97%, preferably at least 98%.

10

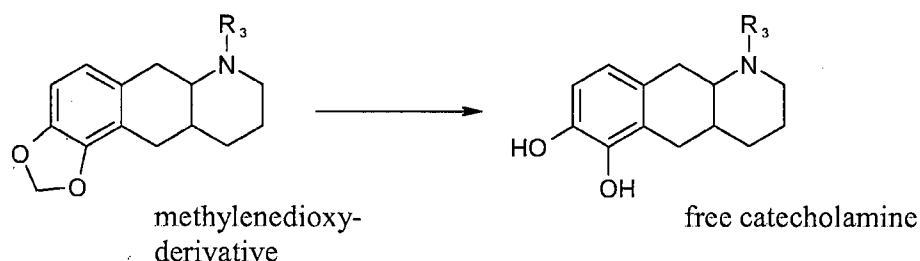
A further embodiment relates to the free base of a compound of Formula I, or a salt hereof, or a pharmaceutical composition hereof and the uses as described herein, wherein the compound of Formula I has an enantiomeric excess of at least 10% (for example, 10% enantiomeric excess for a compound of Formula I having (4aR,10aR) configuration means that the ratio between the (4aR,10aR)- and (4aS,10aS)-enantiomers is 55:45 in the mixture in question), at least 25%, at least 50%, at least 70%, at least 80%, at least 90%, at least 95%, at least 97%, preferably at least 98%.

15

20

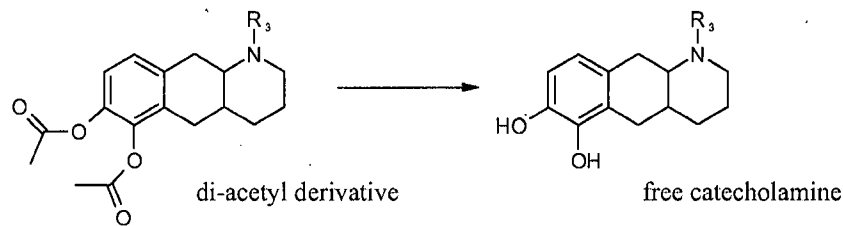
In another aspect the present invention comprises compounds of Formula I wherein the catechol moiety is masked as a methylenedioxy (MDO) prodrug derivative, which may be cleaved *in vivo* (most likely by *in vivo* metabolism) to generate the active catecholamines (exemplified below for $n=1$):

25



The invention thus also relates to compounds of Formula I wherein R₁ and R₂ are fused and form a methylene (CH₂) group.

In another aspect the present invention also comprise such compounds of Formula I wherein the catechol moiety is masked as a di-ester derivative which may also be cleaved *in vivo* to generate the active catecholamines (exemplified below for n=1, and R₁ and R₂ = acetyl):



The present invention further comprises unsymmetrical di-ester derivatives of the compounds of Formula I, wherein R₁ and R₂ are two different substituents. The present invention also comprises compounds wherein R₁ and R₂ are fused and form a carbonyl (C=O) group, such that a cyclic di-ester (a carbonate) is produced.

The invention furthermore relates to substantially pure *trans*-diastereoisomers of compounds of Formula I wherein n=0, R₁ and R₂ are fused and form a methylene (CH₂) group, and R₃ is selected from the group consisting of hydrogen and methyl, ethyl, n-propyl

The invention also relates to substantially pure (4aR,10aR) enantiomers of compounds of Formula I wherein n=1, R₁ and R₂ are fused and form a methylene (CH₂) group, and R₃ is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and n-propyl.

In separate embodiments the invention relates to compounds of Formula I wherein R₃ is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and n-propyl and at least one of R₁ and R₂ is C₁₋₆ alkanoyl, or at least one of R₁ and R₂ is benzoyl, or at least one of R₁ and R₂ is phenylacetyl.

The invention furthermore relates to substantially pure *trans*-diastereoisomers of Formula I wherein R₃ is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and n-propyl and

at least one of R₁ and R₂ is C₁₋₆ alkanoyl such as pivaloyl, or at least one of R₁ and R₂ is benzoyl, or at least one of R₁ and R₂ is phenylacetyl.

The invention also relates to substantially pure (4aR,10aR) enantiomers of Formula I wherein
5 R₃ is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and *n*-propyl and at least one of R₁ and R₂ is C₁₋₆ alkanoyl such as pivaloyl, or at least one of R₁ and R₂ is benzoyl, or at least one of R₁ and R₂ is phenylacetyl.

In the present context, in particular for the pharmaceutical uses, it is understood that when
10 specifying the compound of Formula (I) to be substantially enantiomerically or diastereomerically pure, then the compound is relatively stereochemically pure, preferably the enantiomeric or diastereomeric excess is at least 60%, at least 70%, and more preferably at least 80% (80% enantiomeric excess means that the ratio of eg. (4aR,10aR) to (4aS,10aS) is 90:10 in the mixture in question), at least 90%, at least 96%, or preferably at least 98%.

15

Experimental Section

General Methods

Analytical LC/MS data were obtained on a PE Sciex API 150EX instrument equipped with
20 atmospheric pressure photo ionisation and a Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC system. Purity was determined by integration of the UV (254 nm) and ELSD traces. MS instruments are from PEsSciex (API), equipped with APPI-source and operated in positive ion mode. The retention times in the UV-trace (RT) are expressed in min. Solvents A was made of 0.05% TFA in water, while solvent B was made of 0.035% TFA and 5% water in acetonitrile.
25 Several different methods have been used:

Method 14: API 150EX and Shimadzu LC8/SLC-10A LC system. Column: C-18 4.6x30mm, 3.5µm (Symmetry, Waters). Column temperature: rt. Gradient: reverse phase with ion pairing. Flow: 2mL/min. Injection volume: 10 micro-L. Gradient: 10% B in A to 100% B
30 over 4 min then 10% B in A for 1 min. Total run time: 5 min.

Method 17: API 150EX and Shimadzu LC8/SLC-10A LC system. Column: C-18 4.6x30mm, 4µm (Phenomenex Synergi Hydro). Temperature: rt. Gradient: reverse phase with ion pairing. Flow: 2mL/min. Injection volume: 10 micro-L. Gradient: 2% B in A to 100% B over 4 min then 10% B in A for 1 min. Total run time: 5 min.

5

Method 25: API 150EX and Shimadzu LC10AD/SLC-10A LC system. Column: dC-18 4.6x30mm, 3µm (Atlantis, Waters). Column temperature: 40 °C. Gradient: reverse phase with ion pairing. Flow: 3.3 mL/min. Injection volume: 15 micro-L. Gradient: 2% B in A to 100% B over 2.4 min then 2% B in A for 0.4 min. Total run time: 2.8 min.

10

Method 101: API 150EX and Shimadzu LC8/SLC-10A LC system. Column: C-18 4.6x30mm, 3.5µm (Symmetry, Waters). Column temperature: 60 °C. Gradient, reverse phase with ion pairing. Flow: 3.3 mL/min. Injection volume: 15 micro-L. Gradient: 10% B in A to 100% B over 2.4 min then 10% B in A for 0.4 min. Total run time: 2.8 min.

15

Method 102: API 150EX and Shimadzu LC8/SLC-10A LC system. Column: dC-18 4.6x30mm, 3µm (Atlantis, Waters). Column temperature: 40 °C. Gradient, reverse phase with ion pairing. Flow: 3.3 mL/min. Injection volume: 15 micro-L. Gradient: 2% B in A to 100% B over 2.4 min then 2% B in A for 0.4 min. Total run time: 2.8 min.

20

Method 111: API 150EX and Shimadzu LC8/SLC-10A LC system. Column: C-18 4.6x30mm, 3.5µm (Symmetry, Waters). Column temperature: 60 °C. Gradient, reverse phase with ion pairing. Flow: 3.3 mL/min. Injection volume: 10 micro-L (1 micro-L injected onto the column). Gradient: 10% B in A to 100% B over 2.4 min then 10% B in A for 0.4 min.

25 Total run time: 2.8 min.

Method 314: API 150EX and Shimadzu LC8/SLC-10A LC system. Column: C-18 4.6 x 30mm, 3.5 µm (Symmetry, Waters). Column Temperature: rt. Flow 2 mL/min. Injection volume: 10 micro-L. Gradient: 10% B in A over 4 min then 100% B for 0.1 min then 10% B for A in 0.9 min. Total run time: 5.0 min.

30

Method 23 SUN: API 150EX and Shimadzu LC8/SLC-10A LC system. Column: C-18 4.6x30mm, 3.5µm (Sunfire, Waters). Column temperature: 40 °C. Gradient, reverse phase with ion pairing. Flow: 3.3 mL/min. Injection volume: 15 micro-L. Gradient: 10% B in A to 100% B over 2.4 min then 10% B in A for 0.4 min. Total run time: 2.8 min.

5

Preparative LC/MS-purification was performed on the same instrument with atmospheric pressure chemical ionisation. Column: 50 x 20 mm YMC ODS-A with 5 µm particle size. Method: linear gradient elution with 80% A to 100% B in 7 min and with a flow rate of 22.7 mL/min. Fraction collection was performed by split-flow MS detection.

10

Hydrogenation reactions were performed using either a standard Parr shaker or an Endavour instrument from Argonaut. In all cases, low pressure was used (1-5 bar hydrogen pressure).

15

The term "silica gel chromatography (EtOAc/heptane)" has the following meaning: The compound to be purified was usually dissolved in a small amount of DCM and loaded onto a column pre-packed with silica gel and eluted using a mixture of EtOAc and heptane, either in a isocratic fashion or with a gradient such as 0-100% of EtOAc in heptane. One example of a column loaded with silica gel used is "ISOLUTE SPE COLUMNS" [e.g. 20g FLASH Si 70 ml from International sorbent technology]. Alternatively, classical manual chromatographic purifications were performed using silica gel [e.g. Machery-Nagel 60 M; 0.04-0.063 mm, 230-400 mesh] with compound identification by standard TLC analysis performed on aluminium plates precoated with silica gel [e.g. Merck 60 F₂₅₄]. Compounds were visualized by illumination using a UV lamp (254 nm) or by charring after dipping in a solution of ammonium molybdate (6.25 g) and cerium(IV)sulfate (2.5 g) in 10% aqueous sulphuric acid (250 mL).

20

25

Microwave-accelerated reactions were performed in sealed microwave reactor vials. The experiments were performed on a Smith Synthesizer from Personal Chemistry.

30

The term "lyophilized" refers to the freeze-drying of a material using a Christ Alpha 2-4 LSC instrument from WWR International.

36

The terms "dried (Na_2SO_4)" and "dried (Mg_2SO_4)" refers to the removal of water from organic layers by the addition of dry Na_2SO_4 or Mg_2SO_4 , respectively, followed by stirring for an appropriate amount of time to ensure an effective drying process. Then the solid is removed by filtration, and the filtrate is typically concentrated *in vacuo* (see below).

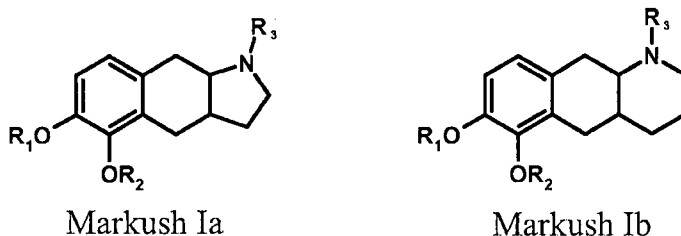
5

The term "concentrated *in vacuo*" has the following meaning: The volatiles were removed from the mixture using a standard rotary evaporator at reduced pressure. The term "dried *in vacuo* at 40 °C" refers to the use of a standard vacuum oven heated to 40 °C connected to an oil pump. The term "dried *in vacuo*" refers to a drying process in which the material to be
10 dried is placed in a flask connected directly to an oil pump for a sufficient period of time to remove volatile components.

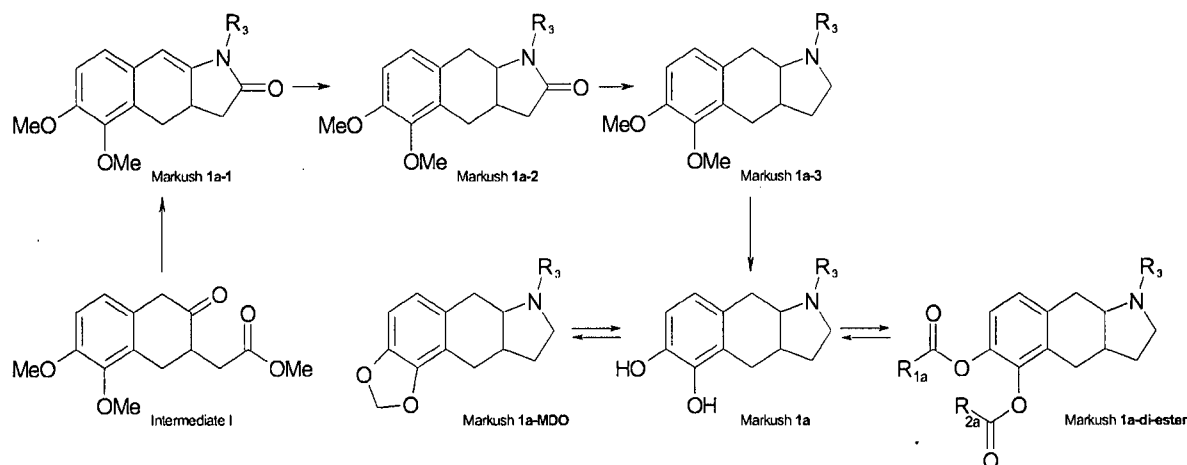
X-ray crystal structure determinations were performed as follows. The crystal of the compounds was cooled to 120 K using a Cryostream nitrogen gas cooler system. The data
15 were collected on a Siemens SMART Platform diffractometer with a CCD area sensitive detector. The structures were solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares against F^2 of all data. The hydrogen atoms in the structures could be found in the electron density difference maps. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All the hydrogen atoms were at calculated positions using a riding model with O-H=0.84, C-H =
20 0.99-1.00, N-H = 0.92-0.93 Å. For all hydrogen atoms the thermal parameters were fixed [$U(\text{H}) = 1.2 U$ for attached atom]. The Flack x-parameters are in the range 0.0(1)-0.05(1), indicating that the absolute structures are correct. Programs used for data collection, data reduction and absorption were SMART, SAINT and SADABS [cf. "SMART and SAINT, Area Detector Control and Integration Software", Version 5.054, Bruker Analytical X-Ray
25 Instruments Inc., Madison, USA (1998), Sheldrick "SADABS, Program for Empirical Correction of Area Detector Data" Version 2.03, University of Göttingen, Germany (2001)]. The program SHELXTL [cf. Sheldrick "SHELXTL, Structure Determination Programs", Version 6.12, Bruker Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, USA (2001)] was used to solve the structures and for molecular graphics.

30

General Synthetic methods for Markush structures Ia and Ib.

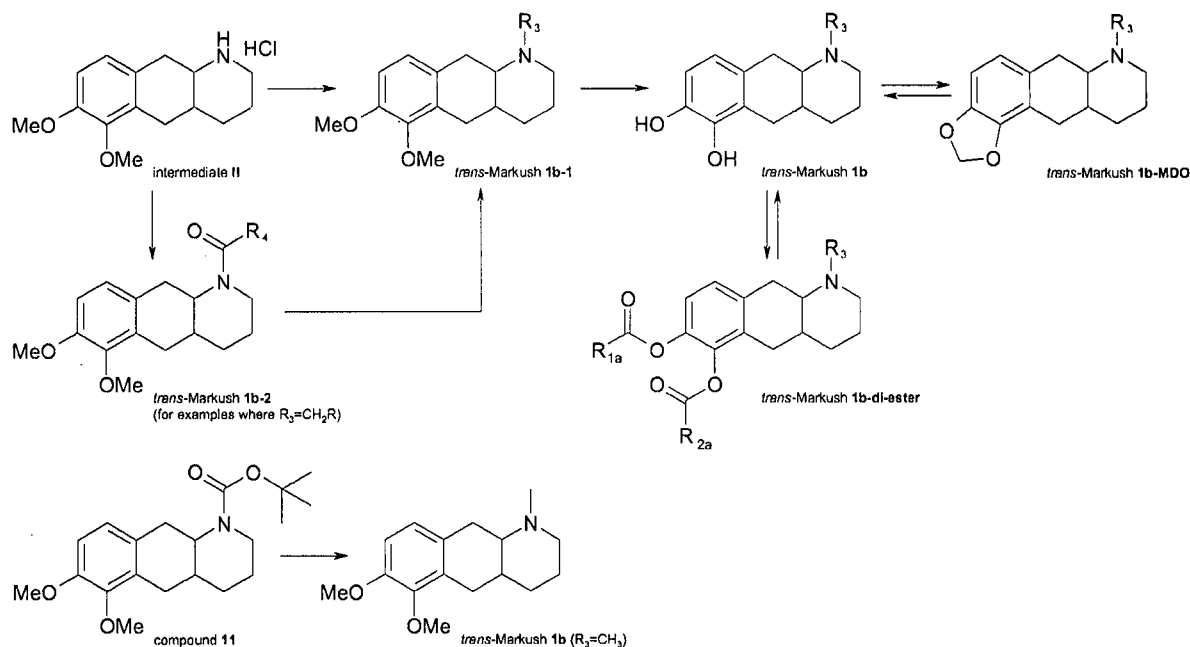


5 Markush structure Ia



Starting from intermediate I, whose synthesis is described herein, condensation with primary amine R_3NH_2 gives Markush **1a-1** under the conditions herein for the synthesis of compound **25** from intermediate I. Reduction of Markush **1a-1** with LAH provides Markush **1a-2** e.g. under the conditions herein for the synthesis of compounds **13** and **14**. After separation of the *cis/trans* mixture, either diastereomer can be treated with 48% HBr or a related reagent to cleave the methoxy groups to furnish Markush **1a** e.g. under the conditions described herein for the synthesis of example **1a1**. Further reaction of Markush **1a** with CH_2ClBr or a related reagent in the presence of base to give Markush **1a-MDO** e.g. under the conditions described herein for the synthesis of example **3b1**. The resulting Markush **1a-MDO** can be converted back to Markush **1a** by treatment with $BCl_3/(n\text{-Butyl})_4NI$ or a related reagent. Markush **1a** can be converted to Markush **1a-di-ester** by treatment with the appropriate acid chloride(s) in TFA to give Markush **1a-di-ester** e.g. as described herein for the synthesis of example **4a1**. This material can be hydrolyzed to Markush **1a**.

Markush structure Ib

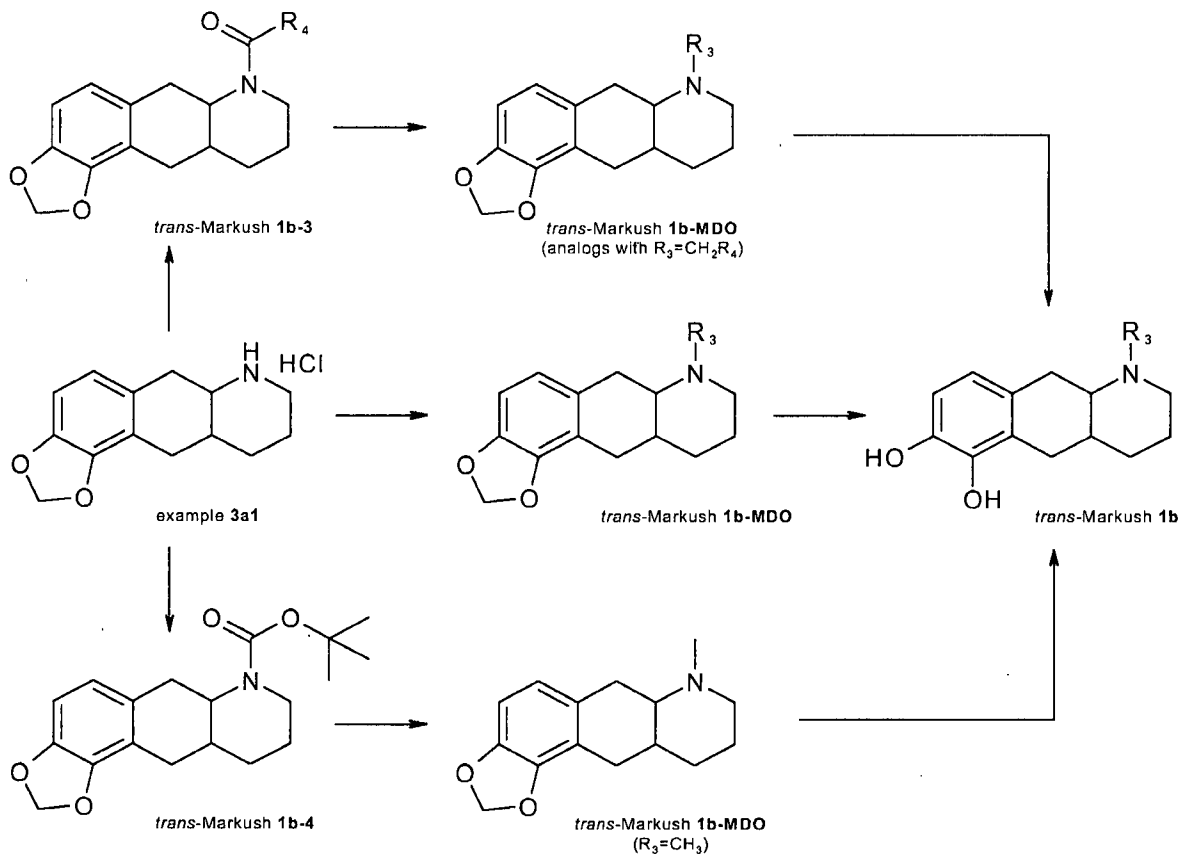


5

Starting from *trans*-configured intermediate **II**, whose synthesis is described herein (the enantiomeric series can be prepared from intermediate **III** whose synthesis is also described herein), direct *N*-alkylation e.g. under the conditions described herein for the conversion of intermediate **II** to example **2f1** or reductive amination e.g. under the conditions described herein for the conversion of intermediate **II** to example **2h1** can be used to obtain *trans*-Markush **1b-1**. This masked catecholamine can be deprotected under standard conditions by treatment with 48% HBr e.g. under the conditions described herein for the synthesis of example **2c1** or by reaction with BBr₃ e.g. under the conditions described herein for the conversion of intermediate **II** to example **2g1** to give *trans*-Markush **1b**. Further reaction with CH₂ClBr or a related reagent in the presence of base can be applied to give *trans*-Markush **1b-MDO** e.g. under the conditions described herein for the synthesis of example **3b1**. The resulting *trans*-Markush **1b-MDO** can be converted back to *trans*-Markush **1b** by treatment with BCl₃/(*n*-Butyl)₄NI or a related reagent. An alternative strategy involves acylation of intermediate **II** to *trans*-Markush **1b-2** which can be reduced to *trans*-Markush **1b-1** with LAH or a related reagent e.g. under the conditions described herein for the synthesis of

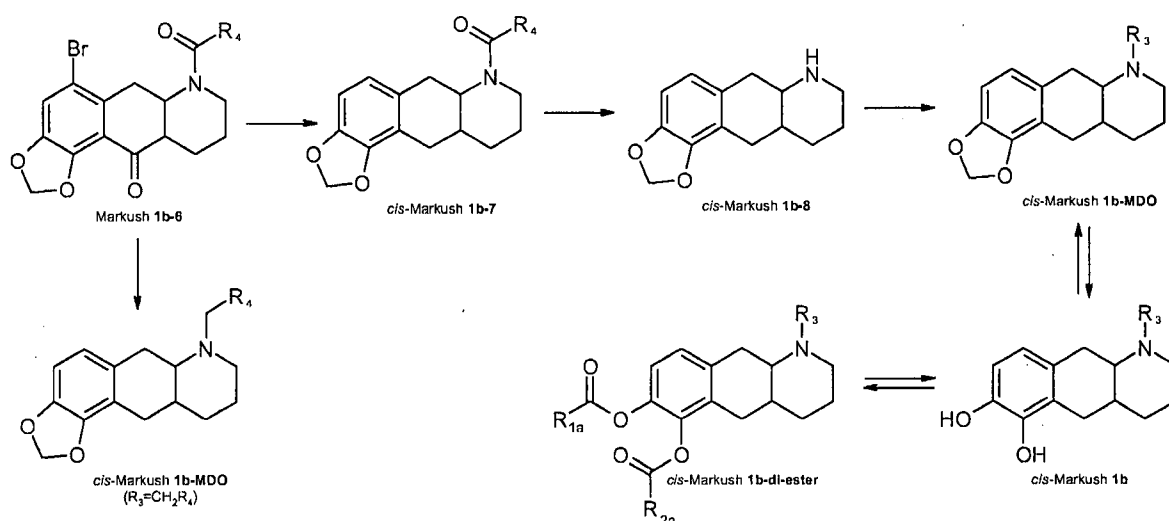
20

example **2e1** to target *trans*-Markush **1b** and *trans*-Markush **1b-MDO** analogs in which R_3 can be defined as CH_2R . Treatment of *trans*-Markush **1b** with the appropriate acid chloride(s) in TFA can be used to prepare *trans*-Markush **1b-di-ester** e.g. as described herein for the synthesis of example **4a1**. These di-esters *trans*-Markush **1b-di-ester** can be hydrolyzed to the parent catecholamines *trans*-Markush **1b**. Molecules *trans*-Markush **1b** in which $R_3=CH_3$ can be prepared from compound **11** (using its pure enantiomers compound **11A** and compound **11B** can be used to the prepare optically products) by treatment with LAH or a related reagent e.g. under the conditions described herein for the synthesis of example **2b1**; subsequently the resulting *trans*-Markush **1b-1** is transformed to *trans*-Markush **1b**, *trans*-Markush **1b-MDO**, or *trans*-Markush **1b-di-ester** as described before.



Starting from *trans*-configured example **3a1**, whose synthesis from intermediate **II** is described herein (the enantiomeric series can be prepared from intermediate **III** whose synthesis is also described herein), direct *N*-alkylation e.g. under the conditions described herein for the conversion of intermediate **II** to example **2f1** or reductive amination e.g. under the conditions described herein for the conversion of intermediate **II** to example **2h1** can be

used to obtain *trans*-Markush **1b-MDO**. An alternative strategy involves acylation of example **3a1** to *trans*-Markush **1b-3**, which can be reduced with LAH or a related reagent e.g. under the conditions described herein for the conversion of intermediate **II** to example **2e1** to target *trans*-Markush **1b-MDO** analogs in which R_3 can be defined as CH_2R_4 . Furthermore, example **3a1** can be Boc-protected e.g. under the conditions reported herein for the synthesis of compound **8** to afford *trans*-Markush **1b-4**, which can be reduced with LAH or a related reagent to target *trans*-Markush **1b-MDO** analogs in which $R_3=CH_3$. For *trans*-Markush **1b-MDO** treatment with e.g. $BCl_3/(n\text{-Butyl})_4NI$ can be used to give *trans*-Markush **1b**.

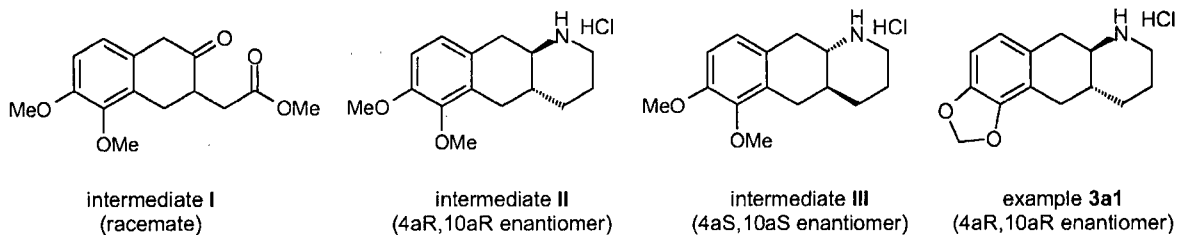


Starting from Markush **1b-6** (for a synthesis of such a compound, see the description of the synthesis of compound **25** herein), treatment with e.g. Pd/C and hydrogen gas can be used to obtain *cis*-Markush **1b-7**. Cleavage of the amide group can afford *cis*-Markush **1b-8**. Direct *N*-alkylation e.g. under the conditions described herein for the conversion of intermediate **II** to example **2f1** or reductive amination e.g. under the conditions described herein for the conversion of intermediate **II** to example **2h1** can be used to obtain *cis*-Markush **1b-MDO**. As for the *trans*-series described above, treatment with e.g. $BCl_3/(n\text{-Butyl})_4NI$ can be used to give *cis*-Markush **1b**, which can be converted back to *cis*-Markush **1b-MDO** by reaction with CH_2ClBr or a related reagent in the presence of base to give *cis*-Markush **1b-MDO** e.g. under the conditions described herein for the synthesis of example **3b1**. Treatment of *cis*-Markush **1b** material with the appropriate acid chloride(s) in TFA can be used to prepare *cis*-Markush **1b-di-ester** e.g. as described herein for the synthesis of example **4a1**. These di-esters can be

hydrolyzed to the parent catecholamines *cis*-Markush **1b**. Reduction of *cis*-Markush **1b-8** can be used to prepare *cis*-Markush **1b-MDO** analogs in which R₃ can be defined as CH₂R₄ as described herein.

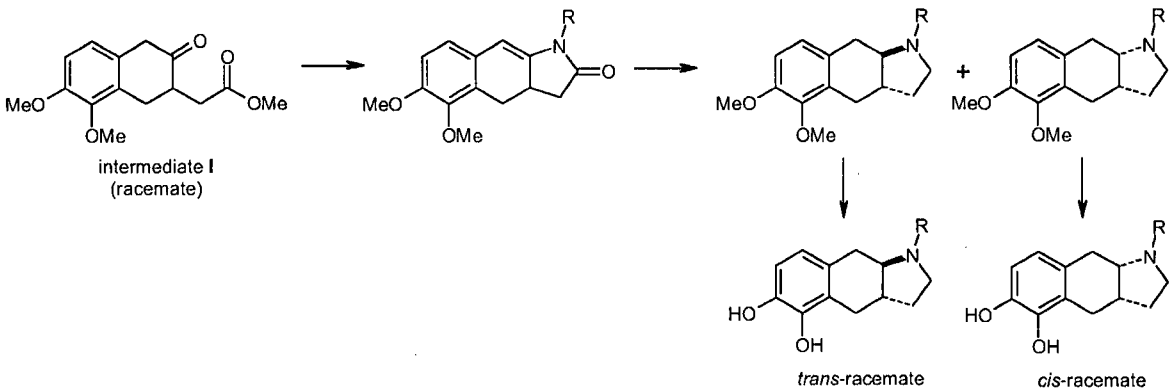
5 **Useful intermediates for the preparation of compounds of the invention**

The following intermediates are useful in the preparation of the compounds of the invention:



In the following sections general synthetic methods for the preparation of the intermediates will be presented followed by specific examples.

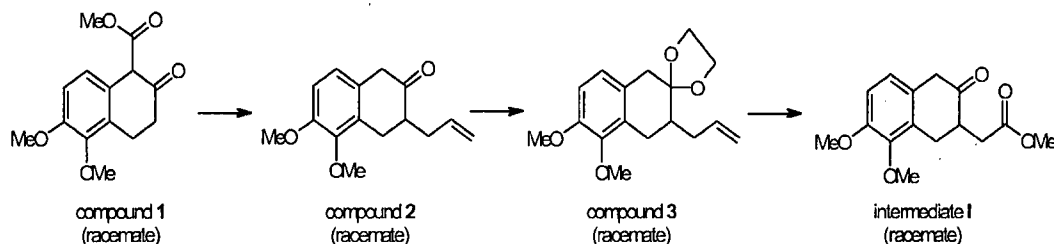
10 **General Procedure for preparation of benzo[f]indole catecholamines**



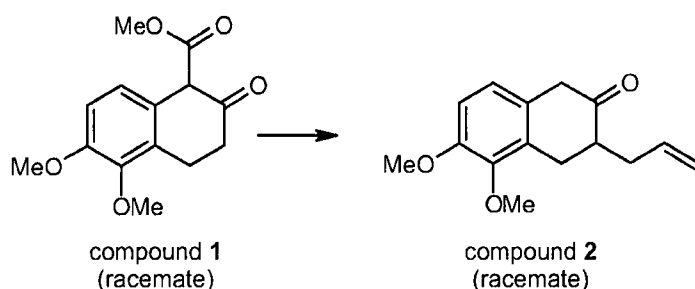
15 Intermediate I, whose synthesis is described herein, is reacted with a primary amine and the resulting enamine-lactam is then reduced by alane and then sodium borohydride. This produces a mixture of the *cis/trans* protected benzo[f]indole catechol amines. These diastereomers are separated, for example by silica gel chromatography [for an example of a closely related synthesis, see: Lin, Haadsma-Svensson, Phillips, Lahti, McCall, Piercey, Schreur, von Voigtlander, Smith, Chidester; J. Med. Chem., 36(8), 1069 (1993)]. The masked catecholamine is liberated e.g. by treatment with 48% HBr or with BBr₃.

20

Preparation of Intermediate I

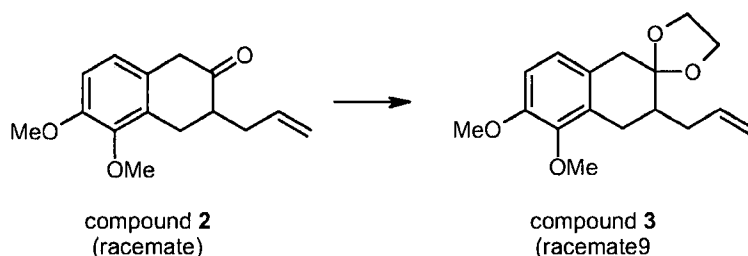


5 Racemic 3-Allyl-5,6-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one (compound 2)



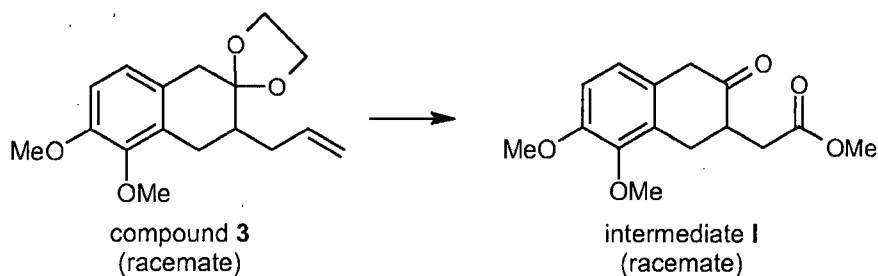
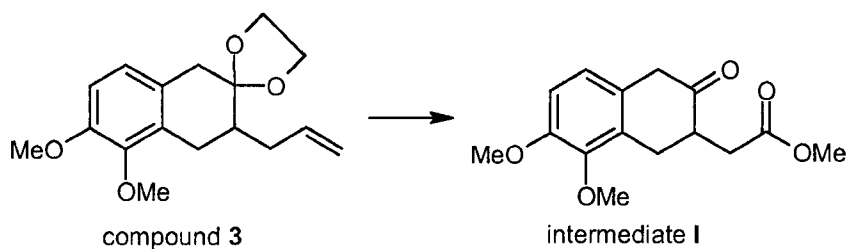
A solution of racemic 5,6-dimethoxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene-1-carboxylic acid methyl ester (6.60g) [compound 1; prepared as described in Taber, Neubert, Rheingold; J. Am. Chem. Soc., 124(42), 12416 (2002)] in THF (25 mL) was added drop-wise to a solution of LDA (27 mL, 2M in THF / heptane / ethylbenzene) in THF (125 mL) at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 1.5h. Allyl bromide (3.44 mL) was added and the solution was stirred at rt overnight. Et₂O (300 mL) and 1 M HCl (300 mL) were added and the layers were separated. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residual oil was dissolved in DMSO (25 mL) and water (2.5 mL) and LiCl (1 g) was added. The reaction mixture was stirred at 150 °C for 0.5h and then cooled to rt. EtOAc (250 mL) and water (250 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (125 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to give 2.55 g of compound 2 as a white solid.

Racemic 3'-Allyl-5,6-dimethoxy-3,4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,2'-naphthalene]
(compound 3)



5 CH(OCH₃)₃ (4.53 mL), ethylene glycol (5.68 mL) and PTSA (20 mg) were added to a stirred solution of compound 2 (2.55 g) in DCM (45 mL). The solution was stirred at rt for 4.5h, and then quenched by adding sat. aq. NaHCO₃ (45 mL). The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to give 2.52 g of compound 3 as an oil.

10 **Racemic 3-Allyl-5,6-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one (intermediate I)**

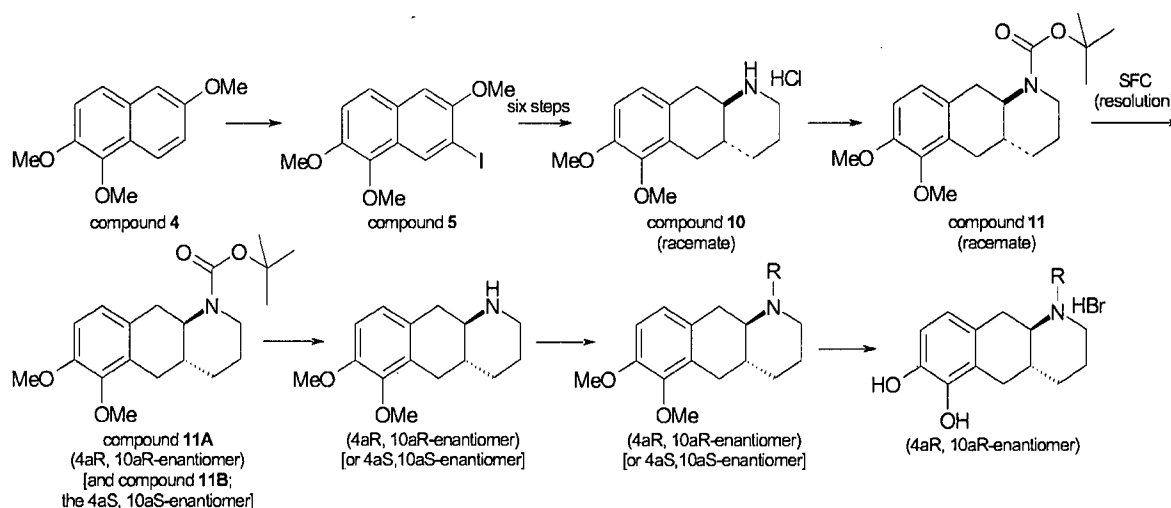


15

KMnO₄ (4.75 g) was added to a stirred solution of NaIO₄ (98 g) in water (1.7 L) at rt. The solution was stirred for 0.5h after which K₂CO₃ (12.7 g) and the solution was stirred for an

additional 5 min. A solution of compound **3** (14.8 g) in *t*-butyl alcohol (500 mL) was added. The solution was stirred 3h and then cooled on an ice/water bath. Sodium hydrogen sulfite (38-40% aqueous solution) was added drop-wise over 0.5h. DCM (1 L) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with more DCM (0.4 L) and the combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to produce 11.3 g of a dark oil. This material was dissolved in acetonitrile (225 mL) and a solution of AcCl (37 mL) in MeOH (190 mL) was added. The solution was stirred 5 min at rt and then kept at 4 °C overnight, and then stirred 2h at rt. Water (45 mL) was added and the solution was stirred for 3h after which it was concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to give 3.62 g of intermediate **I** as an oil.

General Procedure for preparation of benzo[g]quinoline catecholamines

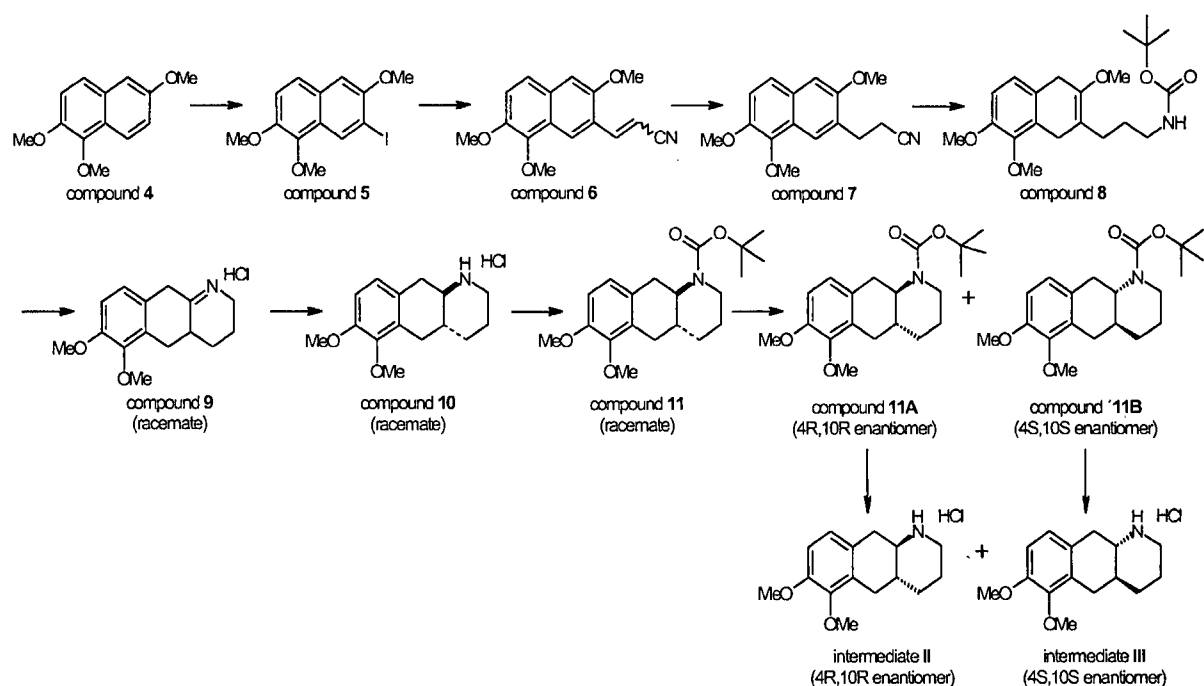


15

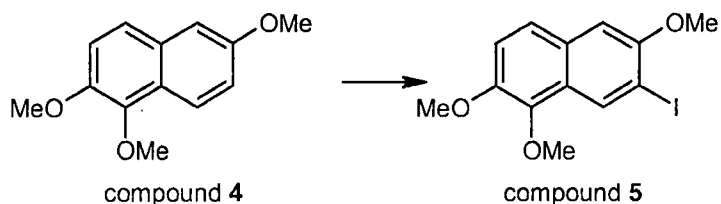
Regioselective lithiation of 1,2,6-trimethoxynaphthalene [which can be prepared as described in Taber, Neubert, Rheingold; J. Am. Chem. Soc., 124(42), 12416 (2002)] followed by treatment with I₂ e.g. under the conditions described herein for the synthesis of compound **5** furnishes a substrate for a Heck coupling with acrylonitrile following a literature procedure for a closely related compound [Mellin, Hacksell; Tetrahedron, 43(22), 5443 (1987)]. After an additional five steps as described herein it is possible to obtain the key intermediate **II**. This material can be resolved using SFC on a preparative scale. The two enantiomers are then deprotected, and the nitrogen atom is functionalized using either by direct alkylation,

reductive amination, or a two-step acylation/reduction. Finally, the masked catecholamine is liberated under standard conditions by treatment with 48% HBr or with BBr₃.

Preparation of intermediates II and III



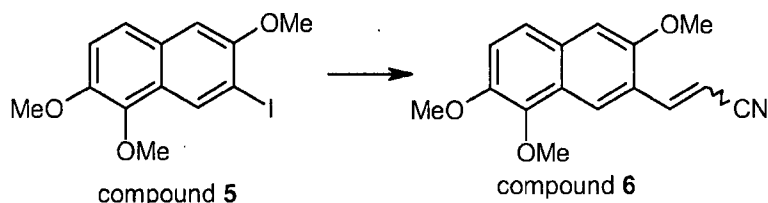
7-Iodo-1,2,6-trimethoxy-naphthalene (compound 5).



- 10 To a stirred solution of compound 4 (26.2 g; prepared as described in Taber, Neubert, Rheingold; J. Am. Chem. Soc., 124(42), 12416 (2002)) in dry THF (200 mL) under argon and at -78°C was slowly added *s*-butyl lithium (1.2 M in cyclohexane, 110 mL). The solution was stirred at -78°C for 3h. A solution of iodine (30.5 g) in dry THF (50 mL) was added over a period of 10 min. The resulting mixture was then stirred for another 10 min at -78°C . The
- 15 reaction mixture was quenched by the addition of sat. NH_4Cl (100 mL), water (240 mL), and Et_2O (240 mL). The organic layer was washed with 10% aqueous sodium sulfite solution (100 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by distilling

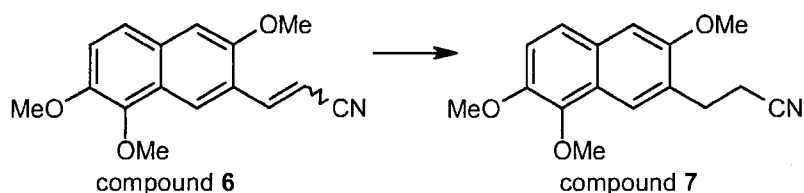
off unreacted starting material. The residue was further purified by silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to produce an impure solid material, which was purified by precipitation from EtOAc/heptane affording 11.46 g of compound 5.

5 **(E/Z)-3-(3,7,8-Trimethoxy-naphthalen-2-yl)-acrylonitrile (compound 6).**



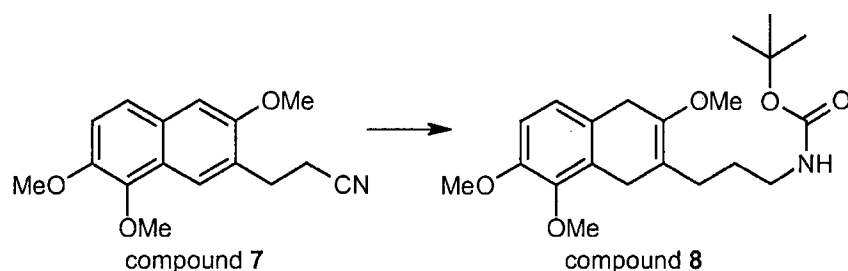
To a suspension of compound 5 (3.41 g) in dry acetonitrile (10.7 mL) in a microwave reactor vial was added acrylonitrile (1.19 mL) Pd(OAc)₂ (73 mg), and triethylamine (1.48 mL). The vial was sealed, and the mixture was heated for 40 min at 145 °C under microwave irradiation. This procedure was carried out two more times (using a total of 10.23g of compound 5). The crude reaction mixtures were combined and the catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between Et₂O (300 mL) and 2M HCl (150 mL). The organic layer was washed with brine (100 mL), dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The crude material (7.34 g) was purified by silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to produce 5.23 g of compound 6 as a mixture of olefin isomers.

3-(3,7,8-Trimethoxy-naphthalen-2-yl)-propionitrile (compound 7).



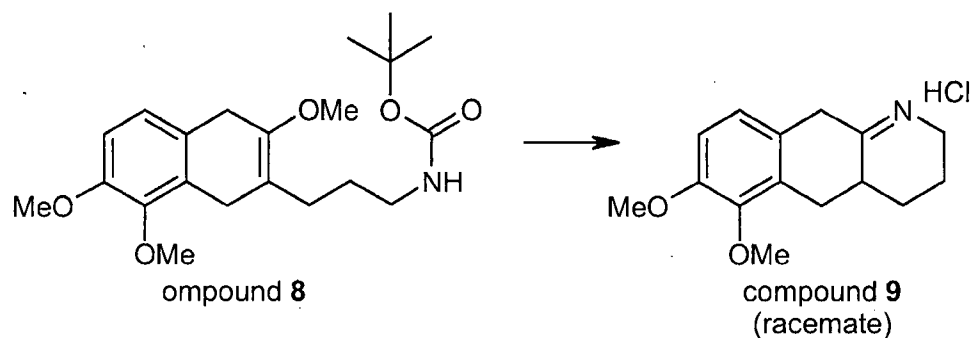
Compound 6 (5.23 g) was dissolved in CHCl₃ (15 mL) and 99% EtOH (100 mL). 10% Pd/C (0.8 g) was added and the solution was hydrogenated for 45 min under a hydrogen pressure of 3 bar using a Parr shaker. The catalyst was filtered off, and the filtrate was passed through a small plough of silica gel (eluent: 99% EtOH). Yield: 4.91 g compound 7 as a white solid.

[3-(3,7,8-Trimethoxy-1,4-dihydro-naphthalen-2-yl)-propyl]-carbamic acid *t*-butyl ester (compound 8).



Compound 7 (5.0g) was dissolved in 99% EtOH (150 mL) and the mixture was heated to reflux under nitrogen atmosphere. Sodium metal (5g) was added in small lumps over 3h. The mixture was refluxed for an addition 2h, before it was stirred at rt for 2 days. Then it was heated to reflux again, and more sodium metal (3.68 g) was added and the mixture was refluxed overnight. After cooling on an ice/water bath, the reaction was quenched by the addition of solid ammonium chloride (20 g) and water (25 mL). The resulting mixture was filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between diethyl ether (50 mL) and water (50 mL). The aqueous layer was neutralized with 37% HCl and extracted with diethyl ether (2x50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford an oil. This material was dissolved in THF (50 mL) and treated with Boc₂O (2.34 g) and Et₃N (1.78 mL) at rt. After six days the volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc/heptane). This provided impure compound 8 (1.52 g).

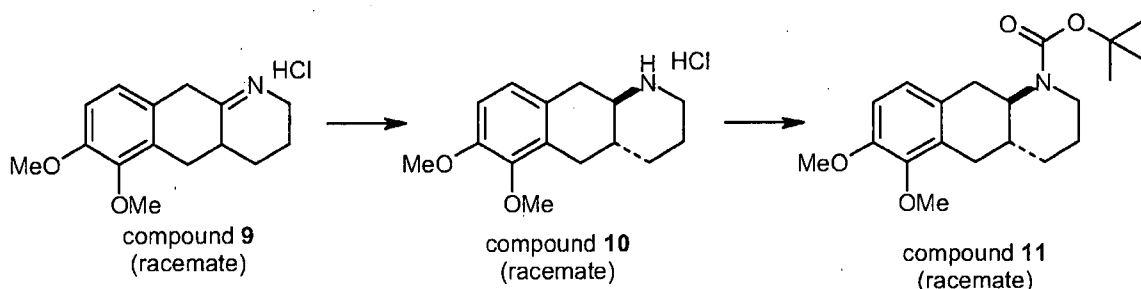
Racemic 6,7-dimethoxy-2,3,4,4a,5,10-hexahydro-benzo[g]quinoline hydrochloride (compound 9).



Compound **8** (1.52 g from the previous step) was dissolved in MeOH (20 mL). 37% HCl (3.5 mL) was added, and the mixture was refluxed for 4h. The volatiles were removed *in vacuo*, using toluene to azeotropically remove the water. This provided impure compound **9** (0.89 g) as an yellow oil.

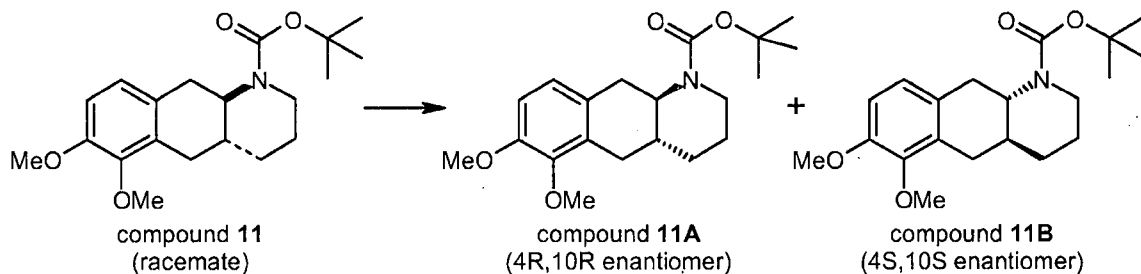
5

Racemic *trans*-6,7-dimethoxy-3,4,4a,5,10,10a-hexahydro-2H-benzo[g]quinoline-1-carboxylic acid *t*-butyl ester (compound **11**).



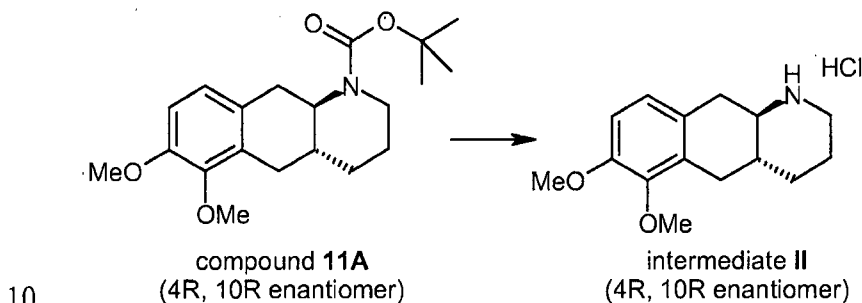
Compound **9** (0.89 g) was dissolved in MeOH (10 mL) and NaCNBH₃ (0.19 g) was added. The reaction was stirred overnight at rt. The crude mixture was cooled on an ice/water bath, before it was quenched with 2 M HCl in Et₂O (1 mL). The mixture was partitioned between Et₂O (50 mL), water (50 mL), and 2 M NaOH (10 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x50 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford the impure free amine (compound **10**). This material was dissolved in THF (25 mL) and treated with Boc₂O (0.68 g) and Et₃N (0.86 mL) at rt for 1h. The crude mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to provide 1.18g of slightly impure racemic compound **11**.

SFC-separation of the enantiomers of racemic *trans*-6,7-dimethoxy-3,4,4a,5,10,10a-hexahydro-2H-benzo[g]quinoline-1-carboxylic acid *t*-butyl ester (compounds **11A** and **11B**).



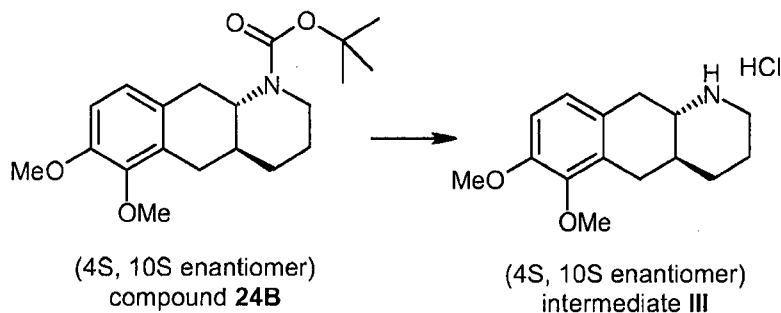
Compound **11** (19.7 g) was resolved into its enantiomers using chiral SFC on a Berger SFC multigram II instrument equipped with a Chiralcel OD 21.2 x 250 mm column. Solvent system: CO₂/EtOH (85:15), Method: constant gradient with a flow rate of 50 mL/min. Fraction collection was performed by UV 230 nm detection. Fast eluting enantiomer (4aR, 10aR enantiomer; compound **11A**): 9.0 g of a white solid. Slow eluting enantiomer (4aS, 10aS enantiomer; compound **11B**): 8.1 g of a white solid.

(4aR,10aR)-6,7-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline hydrochloride (intermediate II).



Compound **11A** (0.54 g) dissolved in MeOH (15 mL) was treated with 5 M HCl in Et₂O 7.5 (mL) at rt for 2h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the solid was dried *in vacuo* to give 0.44 g of intermediate **II** as a white solid.

15 **(4aS,10aS)-6,7-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline hydrochloride (intermediate III).**



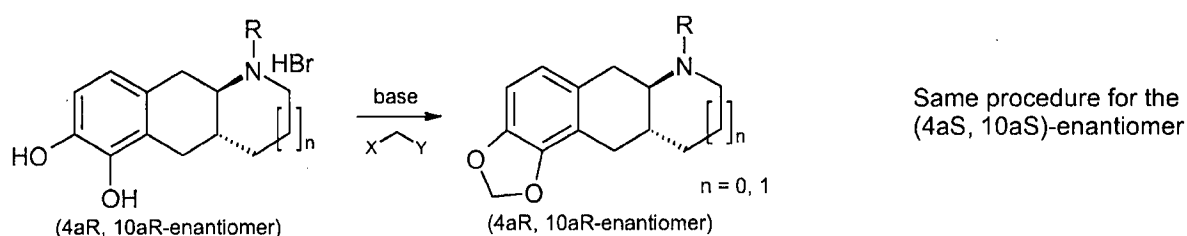
The procedure described for Intermediate **II** above was followed using the enantiomeric starting material (compound **11B**; 0.52 g) to give 0.38 g of intermediate **III** as a white solid.

20 LC/MS (method 14): RT 1.31 min.

Determination of the absolute configuration of intermediates II and III

The absolute configuration of example **2d2** was determined by X-ray crystallography and allowed for unambiguous determination of the stereochemistry of intermediates **II** and **III** and hence their derivatives.

5

General procedure for the preparation of MDO-catecholamines

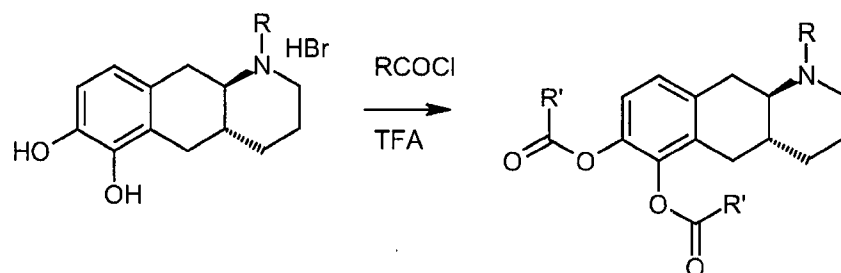
10

The catechol amine hydrobromide is treated with CH_2BrCl or a similar reagent in the presence of base to give the methylene-di-oxy (MDO) catecholamine [for general references on this transformation, see for example: Gensler, Samour; J. Org. Chem., 18(1), 9, (1953); Cabiddu, Cadoni, De Montis, Fattuoni, Melis, Usai; Tetrahedron, 59(24), 4383 (2003); for references with catecholamines, see: Ram, Neumeyer; J. Org. Chem., 46(13), 2830 (1981); Nichols, Brewster, Johnson, Oberlender, Riggs; J. Med. Chem., 33(2), 703 (1990)].

15

General procedure for conversion of catecholamines to diacyl catecholamines.

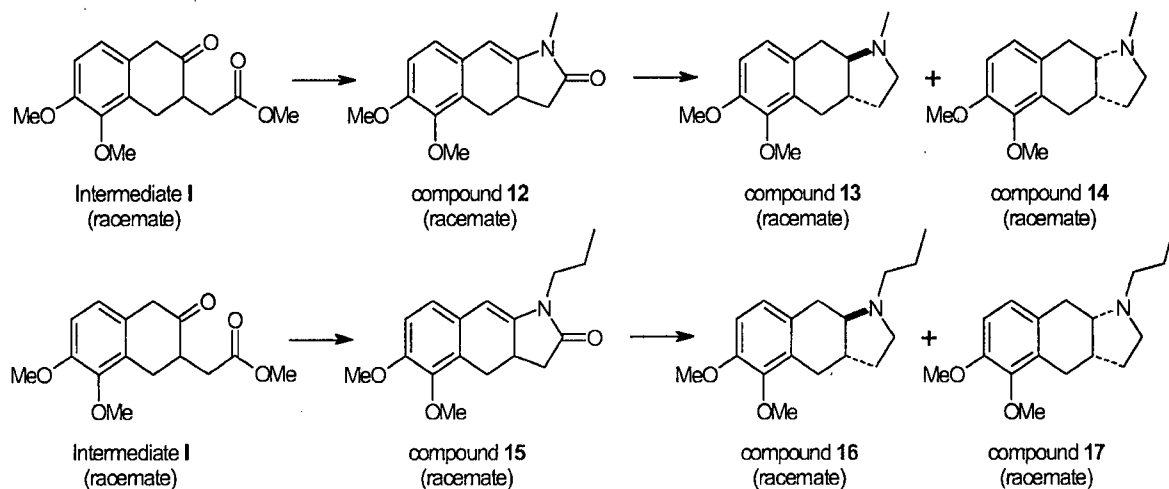
20



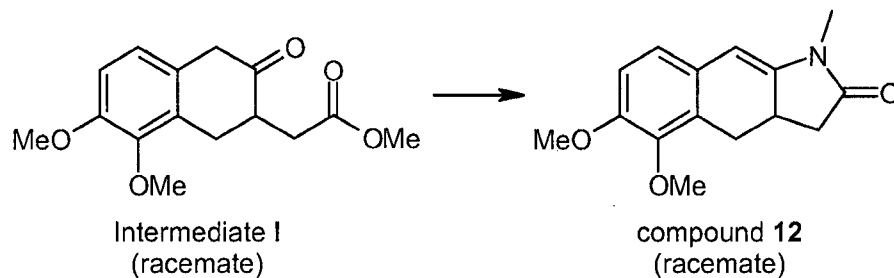
The catechol amine hydrobromide is treated with acylchloride using TFA as solvent. The crude diacyl catecholamines is purified by aluminium oxide chromatography [for a reference on this transformation, see for example: Wikström, Dijkstra, Cremers, Andren, Marchais, Jurva; WO 02/14279 A1, New aporphine esters and their use in therapy].

25

Preparation of compounds 12-17.

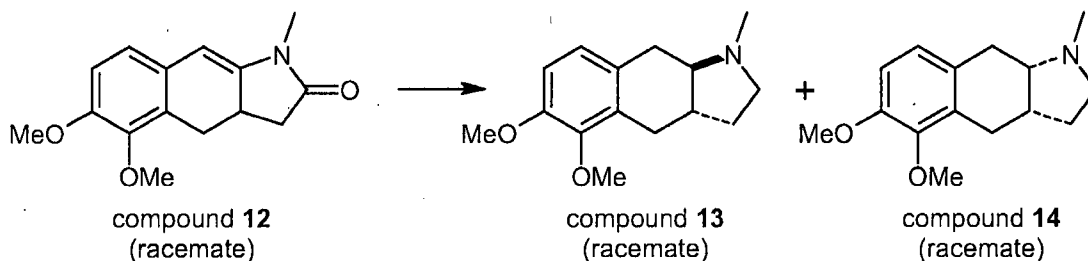


- 5 **Racemic 5,6-dimethoxy-1-methyl-1,3,3a,4-tetrahydro-benzo[f]indol-2-one** (compound 12).



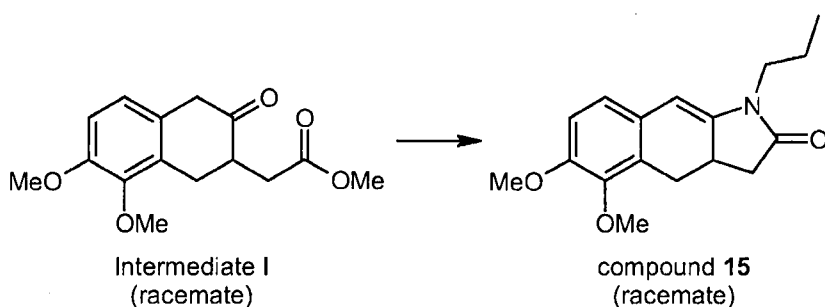
To a stirred solution of Intermediate I (830 mg) in toluene (7 mL) in a microwave reactor vial was added a solution of methylamine (0.75 mL, 8 M in EtOH) and AcOH (0.34 mL) was added. The reactor was sealed and the mixture was heated at 120 °C for 15 min under microwave irradiation. The solution was concentrated *in vacuo* and the residue was dried *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel chromatography (EtOAc/heptane). Yield: 210 mg of compound 12 as an oil.

Racemic *trans*- and *cis*- isomers of 5,6-dimethoxy-1-methyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benzo[f]indole (compounds 13 and 14).



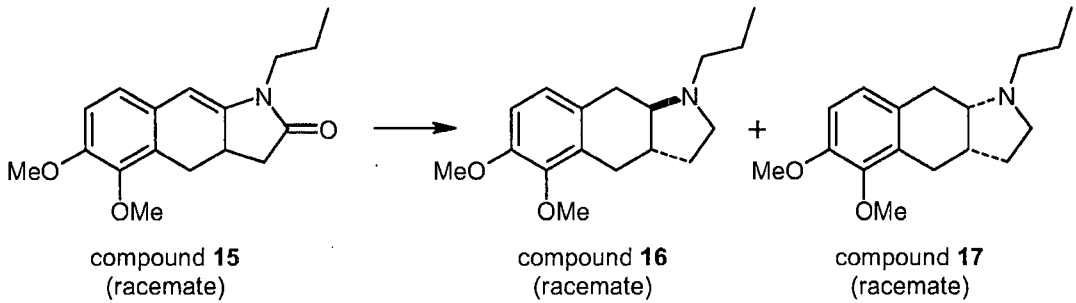
To a stirred solution of LAH (3.9 mL, 1M in THF) at 0 °C was added AlCl₃ (174 mg). The mixture was allowed to warm to rt and then cooled to 0 °C again. To this mixture was added compound 12 (200 mg) dissolved in THF (4 ml) and the mixture was stirred at rt 1 h. The mixture was cooled to 0 °C and then quenched by adding wet Na₂SO₄. Inorganic salts were filtered off and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in 99% EtOH and NaBH₄ (146 mg) was added, and the solution was stirred at rt overnight. The reaction mixture was quenched by adding 2M aqueous HCl (3 mL). Most of the volatiles were removed by concentration *in vacuo* and the residue was extracted with Et₂O. The organic layer was extracted with more dilute HCl. The combined dilute HCl layers were basified with 9 M NaOH and then extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by silica gel chromatography (MeOH/EtOAc). Yield: 4 mg of compound 13 as an oil (slow eluting isomer), and 32 mg of compound 14 as an oil (fast eluting isomer).

Racemic 5,6-dimethoxy-1-*n*-propyl-1,3,3a,4-tetrahydro-benzo[f]indol-2-one (compound 15).



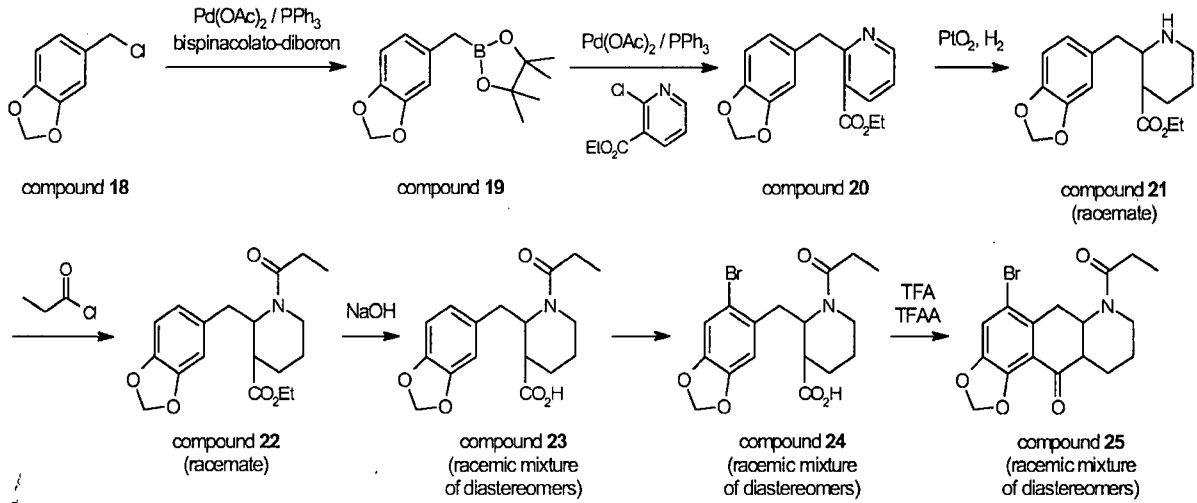
Prepared from intermediate **I** (1.39 g) according to the procedure described for compound **12** using *n*-propyl amine instead of methyl amine. Yield of compound **15**: 0.69 g as a solid.

Racemic *trans*- and *cis*- isomers of 5,6-dimethoxy-1-*n*-propyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H'-benzo[f]indole (compounds **16 and **17**).**



Compounds **16** and **17** were prepared in a similar manner as compounds **13** and **14** from compound **15** (400 mg) instead of compound **12**. The crude product mixture was purified by silica gel chromatography (MeOH/EtOAc). Yield: 55 mg of compound **16** as an oil (slow eluting isomer), and 40 mg of compound **17** as an oil (fast eluting isomer).

Preparation of compound **25**



5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-ylmethyl)-benzo[1,3]dioxole (compound 19).

5-Chloromethyl-benzo[1,3]dioxole (12.7g; compound 18) whose whose synthesis is described in the literature [see e.g. Bourry, Akue-Gedu, Rigo, Henichart, Sanz, Couturier; J. Heterocycl. Chem., 40, 989 (2003)] is mixed with bispinacolato-diboron (18.9 g), potassium phosphate (47.4 g), palladium(II)acetate (0.17 g), and triphenyl phosphine (0.59 g) in a flask. 1,4-Dioxane (100 mL) is added, and the mixture is heated to reflux overnight. The crude mixture is filtered, and the filter cake is washed with a little EtOAc. The filtrate is washed with sat. aqueous NaHCO₃ and sat. aqueous NaCl, dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in DCM and filtered through silica gel to afford compound 19 as an oil (14.4 g).

2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-nicotinic acid ethyl ester (compound 20).

Compound 19 (31 g) was dissolved in DMF (300 mL). To the solution was added ethyl 2-chloro-nicotinate (11.6 mL), triphenyl phosphine (3.1 g), palladium(II)acetate (0.9 g), and potassium phosphate (51 g). The resulting mixture was heated to 80 °C overnight. Then, more ethyl 2-chloro-nicotinate (11.6 mL) was added, and the mixture was heated to 100 °C for ~24h. The crude mixture was cooled to rt, and the inorganic solid was filtered off. The filtrate was partitioned between EtOAc and sat. aqueous NH₄Cl. The organic layer was extracted with 1M aqueous HCl. The aqueous layer was basified with 25% aqueous NH₃ and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (heptane/EtOAc) to give impure compound 20 (4.5 g) as an oil.

2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperidine-3-carboxylic acid ethyl ester (compound 21).

Compound 20 (1.0 g) was dissolved in AcOH (3 mL) and hydrogenated (1 bar) over PtO₂ at rt overnight. The catalyst was filtered off using celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was portioned between 2M aqueous NaOH and DCM. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford compound 21 (0.85g) as an oil.

2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-1-propionyl-piperidine-3-carboxylic acid ethyl ester (compound 22).

Compound 21 (0.84 g) was dissolved in DCM (10 mL) before DIPEA (1.0 mL) and propionyl chloride (0.3 mL) were added. The mixture was stirred at rt for 1.5h, before the reaction was quenched by the addition of a few drops of 37% aqueous HCl and water. The crude mixture was partitioned between DCM and sat. aqueous NaHCO₃. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford compound 22 (0.97g).

2-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-1-propionyl-piperidine-3-carboxylic acid (compound 24).

Compound 22 (0.87g) was dissolved in THF (5 mL) and treated with 2M aqueous NaOH (10 mL) at 60 °C overnight. The crude mixture was extracted using 2-methyl-THF. The organic layer was stirred with 1M aqueous citric acid, before it was extracted with 2-methyl THF, dried (MgSO₄), and concentrated *in vacuo* to give compound 23 as a solid. This material was dissolved in DMF (10 mL) and treated with NBS (0.44 g) at rt for 2h. The crude mixture is diluted with MTBE and washed twice with 1M aqueous HCl. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give compound 24 (0.67 g) as a solid.

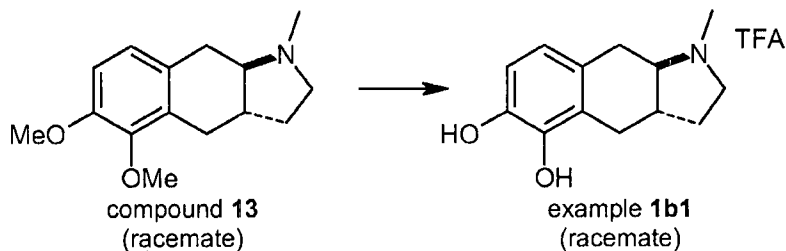
5-Bromo-7-propionyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-1,3-dioxo-7-aza-cyclopenta[a]anthracen-11-one (compound 25).

Compound 24 (0.56 g) was suspended in TFAA (6 mL) and TFA (4 mL) was added. The mixture was stirred at 80 °C for 5h. The reaction was quenched with ice/27% aqueous NaOH, and the product was extracted into 2-methyl-THF. The organic layer was washed with sat. aqueous NaHCO₃, dried (MgSO₄), and concentrated *in vacuo* to give compound 25 (0.34 g).

Preparation of the compounds of the invention

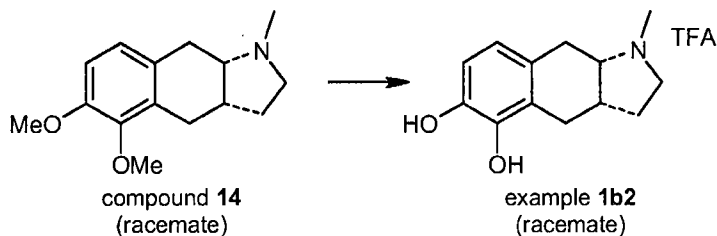
The invention disclosed herein is further illustrated by the following non-limiting examples:

1b1 *Racemic trans-1-methyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benzo[*ff*]indole-5,6-diol trifluoroacetate*



Compound **13** (4 mg) was suspended in 48% HBr (1 mL), and heated to 155 °C for 0.5h in a sealed microwave reactor vial under microwave irradiation. The crude mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by preparative LC/MS. Yield: 6 mg as a white solid. LC/MS (method 25): RT 0.52 min, ELSD 94.1%, UV 82.9%. MH^+ : 220.3.

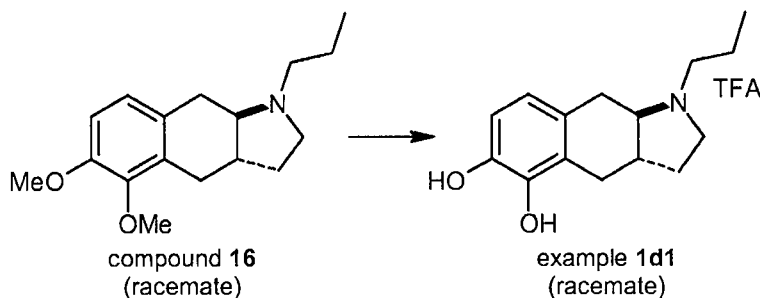
1b2 *Racemic cis-1-methyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benzo[*ff*]indole-5,6-diol trifluoroacetate*



Compound **14** (32 mg) was suspended in 48% HBr (1.5 mL), and heated to 155 °C for 0.5h in a sealed microwave reactor vial under microwave irradiation. The crude mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by preparative LC/MS. Yield: 23 mg as a white solid. LC/MS (method 25): RT 0.52 min, ELSD 93.5%, UV 92.7%. MH^+ : 220.2.

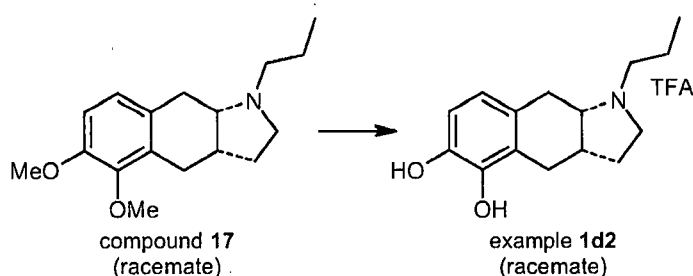
1d1 *Racemic trans-1-n-propyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benzo[*ff*]indole-5,6-diol trifluoroacetate.*

45



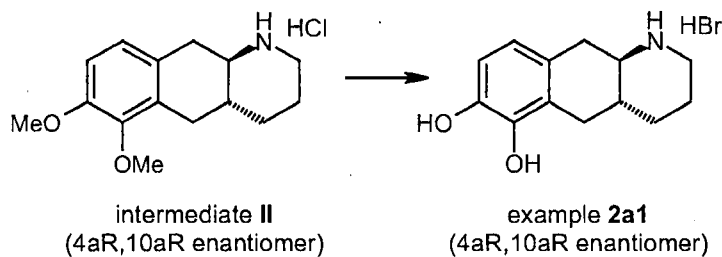
Compound 16 (55 mg) was suspended in 48% HBr (2 mL), and heated to 155 °C for 0.5h in a sealed microwave reactor vial under microwave irradiation. The crude mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by preparative LC/MS. Yield: 30 mg as a white solid. LC/MS (method 25): RT 0.69 min, ELSD 99.7%, UV 97.9%. MH^+ : 248.2.

1d2 *Racemic* *cis-1-n-propyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benzo[f]indole-5,6-diol trifluoroacetate*



Compound 17 (40 mg) was suspended in 48% HBr (2 mL), and heated to 155 °C for 0.5h in a sealed microwave reactor vial under microwave irradiation. The crude mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by preparative LC/MS. Yield: 8 mg as a white solid. LC/MS (method 25): RT 0.69 min, ELSD 99.1%, UV 97.8%. MH^+ : 248.3.

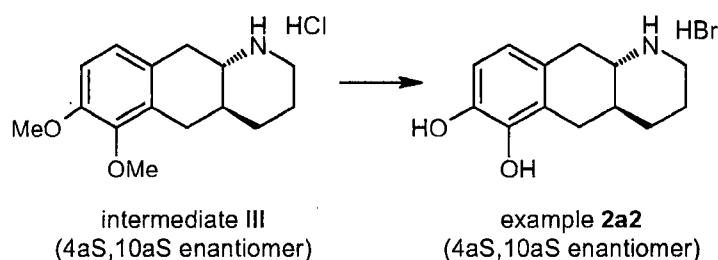
2a1 *(4aR,10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-Octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol hydrobromide*



Intermediate II (19 mg) was placed in a microwave reactor vial and 48% HBr was added. The vial was sealed with a septum, and mixture was stirred at 160 °C for 0.5h under microwave

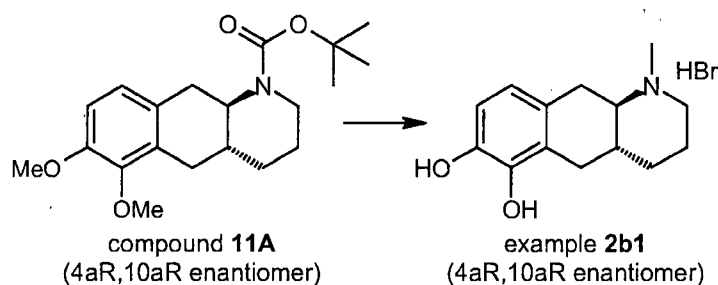
irradiation. The crude mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by preparative LC/MS. Yield of example **2a1**: 12.6 mg as a white solid. LC/MS (method 17): RT 1.48 min, ELSD 95.9%, UV 87.1%. MH^+ : 220.1.

5 **2a2** (4a*S*,10a*S*)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-Octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol hydrobromide



Intermediate **III** (16 mg) was placed in a microwave reactor vial and 48% HBr (1 mL) was added. The reactor was sealed, and the mixture was stirred at 170 °C for 1h under microwave irradiation. The precipitated product was filtered off and dried *in vacuo*. Yield of example **2a2**: 11 mg as a solid. LC/MS (method 17): RT 1.27 min, ELSD 88%, UV 75.1%, MH^+ : 220.1.

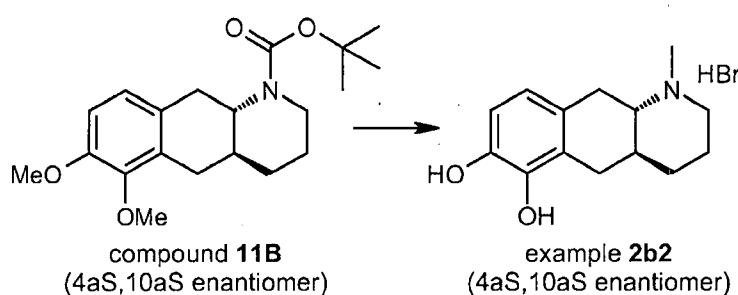
2b1 (4a*R*,10a*R*)-1-Methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol hydrobromide



Compound **11A** (3x270 mg) was added to three microwave vials followed by dry THF (7.75 mL) and LAH (1.0 M in THF; 2.3 mL). The vials were sealed and heated to 90 °C for 15 min. The three crude mixtures were poured into ice/water (30 mL), and the intermediate was extracted into Et₂O (3x50 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (MeOH/EtOAc). The obtained intermediate was suspended in 48% HBr (4 mL) and treated at 150 °C under microwave conditions for 0.5h. The precipitated material was isolated and stirred with MeOH (10 mL) at 85 °C under microwave conditions, and filtered to provide the

product. Yield of example **2b1**: 289 mg as a solid. LC/MS (method 25): RT 0.54 min, ELSD 98.2%, UV 93.8%, MH^+ : 234.1.

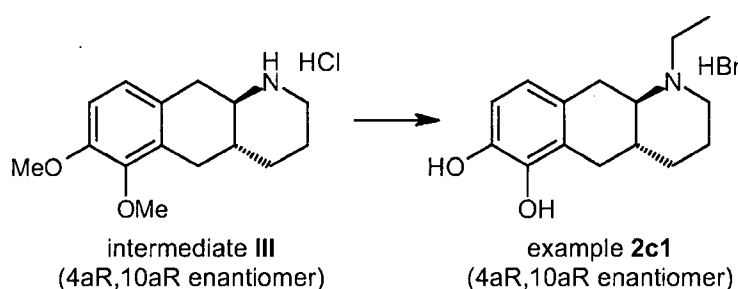
2b2 (4a*S*,10a*S*)-1-Methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[*g*]quinoline-6,7-diol
5 hydrobromide



The procedure described for example **2b1** was followed starting from compound **11B** (174 mg). Yield of example **2b2**: 121 mg as a solid. LC/MS (method 17): RT 1.35 min, ELSD 99.4%, UV 100%, MH^+ : 234.0.

10

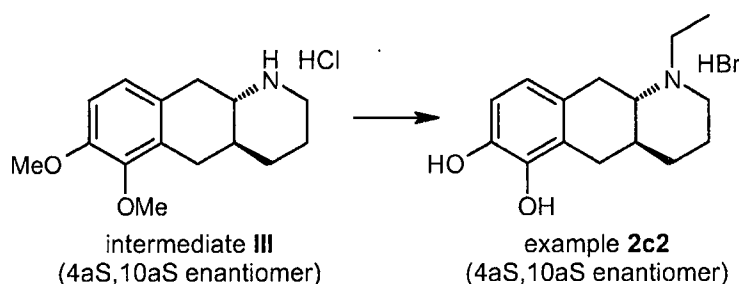
2c1 (4a*R*,10a*R*)-1-Ethyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[*g*]quinoline-6,7-diol
hydrobromide



AcCl (0.13 g) and Et₃N (0.34 g) were added to a suspension of intermediate **III** (0.19 g) in THF (4.4 mL) at rt, in a microwave reactor vial. The vial was sealed, and the mixture was stirred at 110 °C for 5 min under microwave irradiation. The reaction mixture was cooled on an ice/water-bath and LAH (2 mL, 1M in THF) was added drop-wise. The resulting transparent solution was stirred at 80 °C for 10 min under microwave irradiation and then poured into ice-water (20 mL) and extracted with Et₂O (2 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The crude intermediate was purified by silica gel chromatography (MeOH/EtOAc/Et₃N) to give 78 mg of an oil. This material was placed in a microwave reactor vial and 48% HBr (2 mL) was

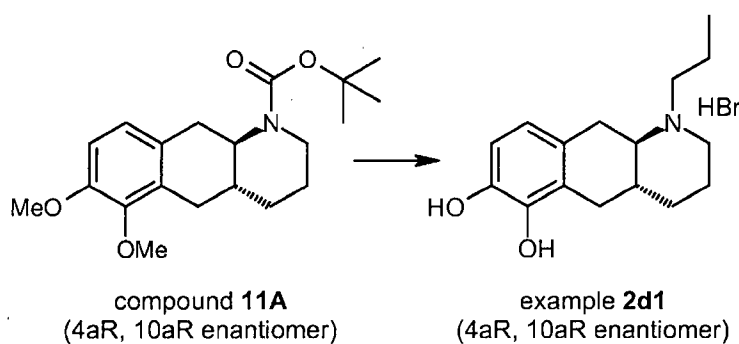
added. The vial was sealed, and the mixture was stirred at 150 °C for 0.5h under microwave irradiation. The reaction vessel was cooled to rt and a brown solid precipitated. The crude product was suspended in EtOH (1 mL) in a microwave reactor vial. The reactor was sealed, and the mixture was stirred at 90 °C for 5 min under microwave irradiation. The vial was stored at 4 °C overnight, and the precipitated material was isolated by filtration and dried *in vacuo*. Yield of example **2c1**: 51 mg as a solid. LC/MS (method 14): RT 0.56 min, ELSD 98.6%, UV 97.6%, MH^+ : 248.2.

2c2 (4a*S*,10a*S*)-1-Ethyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[*g*]quinoline-6,7-diol hydrobromide



The procedure described for example **2c1** was followed using the enantiomeric starting material intermediate **III** (284 mg). Yield of example **2c2**: 122 mg as a solid. LC/MS (method 14): RT 0.56 min, ELSD 98.9%, UV 97.4%, MH^+ : 247.1.

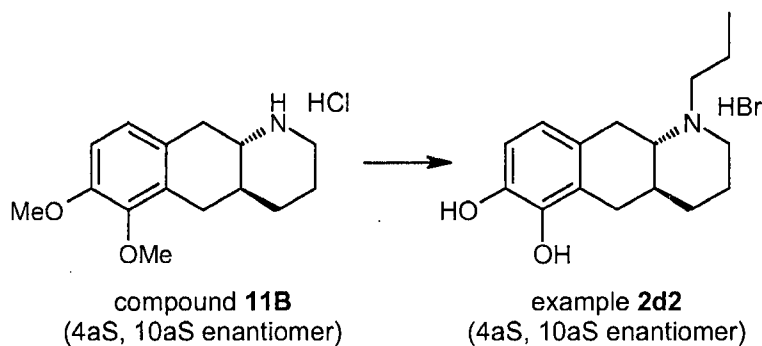
2d1 (4a*R*,10a*R*)-1-*n*-Propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[*g*]quinoline-6,7-diol hydrobromide



Compound **11A** (0.5 g) was dissolved in 99% EtOH (5 mL) and treated with 2M HCl in Et₂O (4 mL) overnight at rt. The crude mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was partitioned between EtOAc and 10% aqueous NaOH (5 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc, and the combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄),

concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in 99% EtOH (5 mL) and treated with propionic aldehyde (0.52 mL), NaCNBH₃ (0.45 g), and AcOH (3 drops) overnight at rt. The crude mixture was portioned between sat. aqueous NaHCO₃ (12.5 mL), water (12.5 mL), and EtOAc (2x25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (MeOH/EtOAc). The obtained intermediate was treated with 48% HBr (3 mL) at 150 °C for 1h under microwave conditions, before the crude mixture was stored at 4 °C overnight. The precipitated material was isolated by filtration and dried *in vacuo*. Yield of example **2d1**: 103 mg as a solid. LC/MS (method 25): RT 0.77 min, ELSD 99.1%, UV 95.3%, MH⁺: 262.3.

2d2 (4a*S*,10a*S*)-1-*n*-Propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[*g*]quinoline-6,7-diol hydrobromide

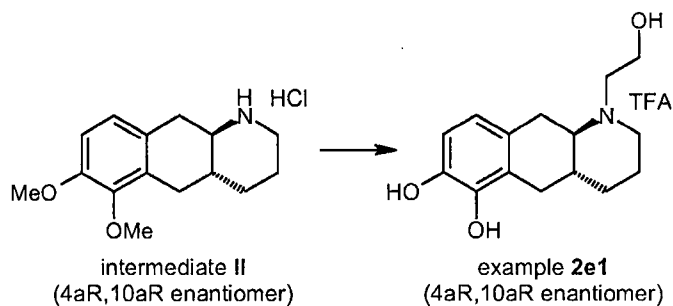


The procedure described for example **2d1** was followed starting from compound **11B** (0.5 g).

Yield of example **2d2**: 70 mg as a solid. LC/MS (method 25): RT 0.70 min, ELSD 99.0%, UV 94.1%, MH⁺: 262.1.

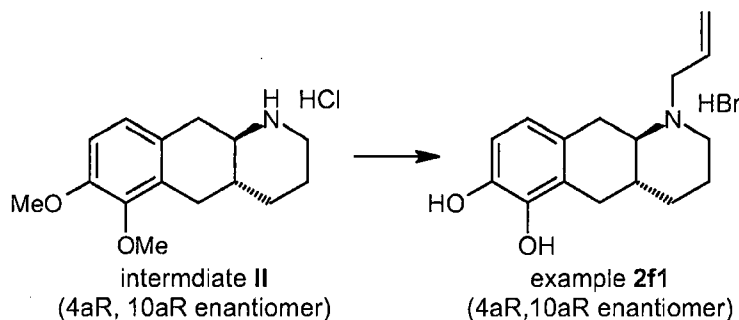
A small sample of example **2d2** was dissolved in MeOH and allowed to crystallize slowly at rt over 2 months. The formed white crystals were collected and subjected to X-ray analysis (cf. Figure 2).

2e1 (4aR,10aR)-1-(2-Hydroxy-ethyl)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol trifluoroacetate



Et₃N (0.05 mL), and methoxyacetyl chloride (4 drops) were added to a suspension intermediate II (28 mg) in THF (1.5 mL) at rt, in a microwave reactor vial. The vial was sealed, and the mixture was stirred at 110 °C for 5 min under microwave irradiation. The reaction mixture was cooled to rt, and LAH (0.25 mL, 1M in THF) was added drop-wise. The crude mixture was stored at rt overnight and then poured into water (2 mL) and extracted with Et₂O (2 x 5 mL). The combined organic extracts were purified by silica gel chromatography (MeOH/EtOAc/Et₃N) to give 11 mg of an oil. This material was placed in a microwave reactor vial and 48% HBr (0.5 mL) was added. The vial was sealed, and the mixture was stirred at 150 °C for 0.5h under microwave irradiation. The crude mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by preparative LC/MS. Yield of example 2e1: 3.4 mg as oil. LC/MS (method 314): RT 0.45 min, ELSD 99%, very weak UV-signal at 254 nm, MH⁺: 263.8.

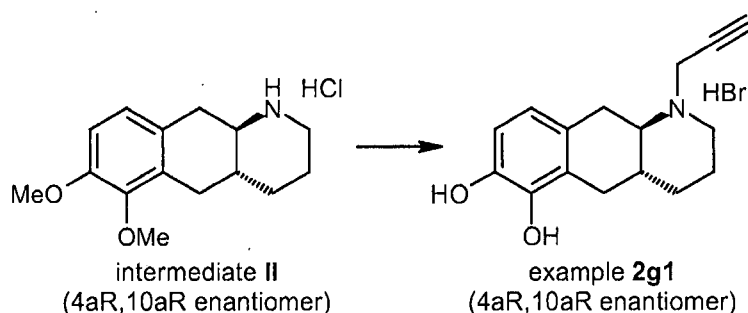
2f1 (4aR,10aR)-1-Allyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol hydrobromide



K₂CO₃ (0.17 g) and allyl bromide (0.09 mL) were added to a stirred solution of intermediate II (0.20 g) in DMF (7 mL) at rt. The suspension was stirred at rt for 1h, and then poured into

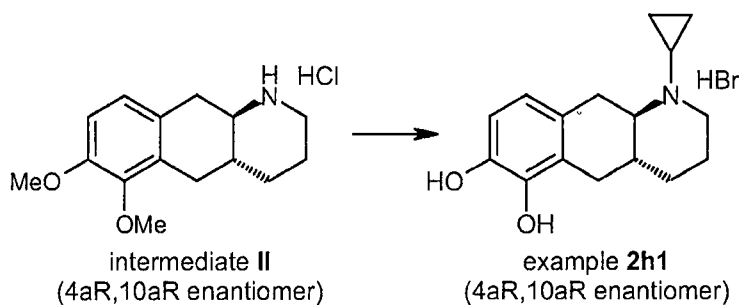
water (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude intermediate was purified by silica gel chromatography (MeOH/EtOAc/Et₃N). Yield: 156 mg as a transparent oil. This material was dissolved in DCM (3.5 mL) and BBr₃ (0.9 mL, 1M in DCM) was added drop-wise at -78 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 1h, and then quenched at -78 °C by slow addition of MeOH (10 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 5 min, after which Et₂O (10 mL) was added. The reaction flask was stored at 4 °C for 1h, and the precipitated product isolated by filtration and dried *in vacuo*. Yield of example **2f1**: 50 mg as a white solid. LC/MS (method 25): RT 0.72 min, ELSD 99.7%, UV 100%, MH⁺: 260.3.

2g1 (4aR,10aR)-1-Prop-2-ynyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol



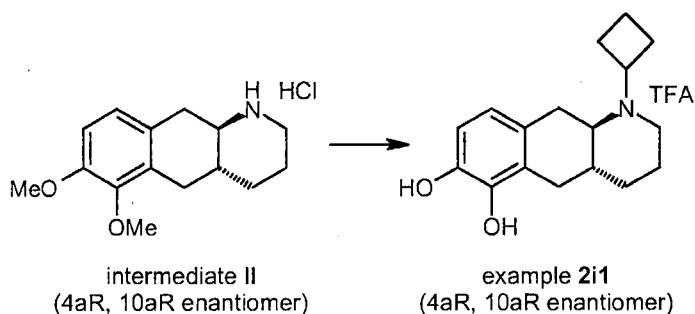
K₂CO₃ (105 mg) and propargyl chloride (45 mg) were added to a stirred solution of intermediate **II** (142 mg) in DMF (5 mL) at rt. The suspension was stirred at rt overnight, and then poured into water (20 mL) and extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic extracts were washed twice with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The crude intermediate was purified by silica gel chromatography (MeOH/EtOAc/Et₃N) to afford a transparent oil. This material was dissolved in DCM (3 mL) and BBr₃ (0.8 mL, 1M in DCM) was added drop-wise at -78 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 1h, and then quenched at -78 °C by slow addition of MeOH (1.5 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 10 min, before it was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by precipitation from MeOH/Et₂O. Yield of example **2g1**: 25 mg as a white solid. LC/MS (method 25): RT 0.69 min, ELSD 99.3%, UV 100%, MH⁺: 258.3.

2h1 (4aR,10aR)-1-cyclo-Propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol hydrobromide



(1-Ethoxycyclopropoxy)trimethylsilane (1.05 mL) was added to a stirred solution of intermediate II (250 mg), NaCNBH₃ (276 mg) in MeOH (2.5 mL) and AcOH (0.5 mL). The vial was closed with a septum, and the mixture was stirred at 75 °C for 12h. The crude mixture was filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude product was dissolved in EtOAc and purified by silica gel chromatography (EtOAc) to afford an oil. This material was further purified by dissolving it in EtOAc and extraction with 0.5% HCl. The aqueous layer was basified and then extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in 48% HBr (1.5 mL), and heated to 150 °C for 45 min in a sealed microwave reactor vial under microwave irradiation. The precipitated material was isolated by filtration and dried *in vacuo*. Yield of example 2h1: 91 mg as an off-white solid. LC/MS (method 102): RT 0.60 min, ELSD 99.2%, UV 96.5%, MH⁺: 260.0.

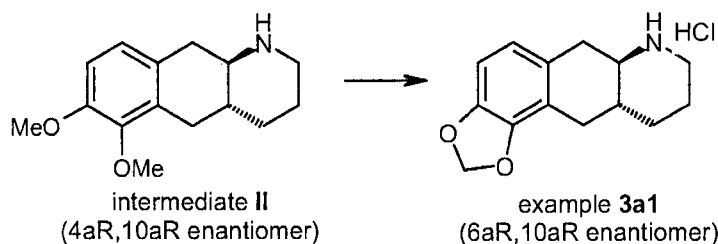
2i1 (4aR,10aR)-1-cyclo-butyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinoline-6,7-diol hydrobromide



Intermediate II (250 mg) was dissolved in 1,2-dichloroethane. NaCNBH₃ (280 mg) and cyclobutanone (0.32 mL) were added and the mixture was stirred at rt overnight. Then more

NaCNBH₃ (60 mg) was added, and the mixture was stirred at rt over the weekend. The reaction was quenched with water and. The aqueous layer was extracted with 1,2-dichloroethane, and the combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc/MeOH/Et₃N) to afford an oil (160 mg). 122 mg of this material was dissolved in 48% HBr (3 mL) and heated to 150°C for 15 min under microwave irradiation in a sealed vial. The precipitated material was collected by filtration, dried *in vacuo*. The residue was subjected to preparative LC/MS-purification. Yield of example 2i1: 13.3 mg as a solid. LC/MS (method 102): RT 0.73 min, ELSD 100%, UV 76.4%, MH⁺: 274.0.

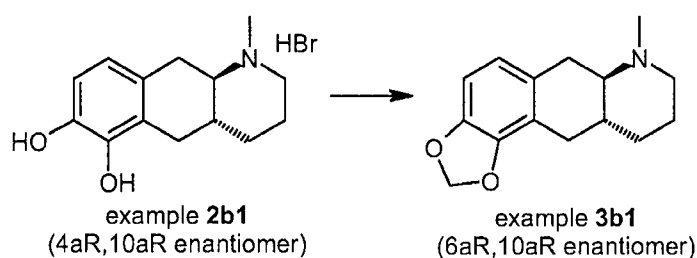
3a1 (6aR,10aR)-6,6a,7,8,9,10,10a,11-Octahydro-1,3-dioxo-7-aza-cyclopenta[a]anthracene hydrochloride



Intermediate II (567 mg) was treated with benzyl bromide (0.36 mL) and K₂CO₃ (472 mg) in dry DMF (20 mL) for 0.75h. The crude mixture was poured into water (20 mL), and the intermediate was extracted into EtOAc (3x30 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to give a white solid (234 mg). 220 mg of this material was treated with 48% HBr (6.5 mL) at 160 °C for 0.5h under microwave conditions. The precipitated intermediate was washed with MeOH and dried to give a white solid (180 mg). 160 mg of this material was treated with Cs₂CO₃ (326 mg), CH₂BrCl (49 microL) in DMF (2 mL) at 110 °C under microwave conditions for 0.5h. More Cs₂CO₃ (300 mg) and CH₂BrCl (160 microL) were added, and the mixture was heated to 120 °C for 0.5h under microwave conditions. The crude mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with brine (2x20 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc/heptane) to give a solid (94 mg). This material was treated with 10% Pd/C (~50 mg), five drops of 37% HCl, and hydrogen gas (3 bar) in MeOH (20 mL) for 2h. The catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The

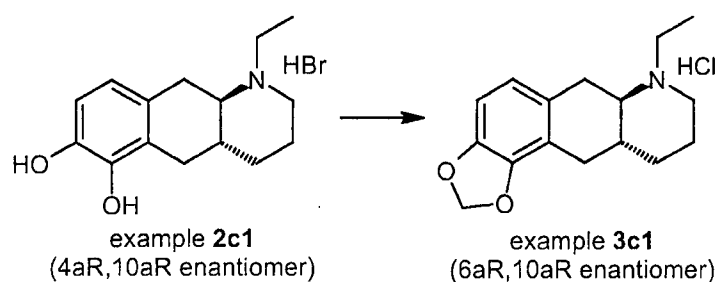
resulting solid was dried *in vacuo* to give example **3a1** as a white solid (79 mg). LC/MS (method 25): rt 0.90 min, ELSD 99.8%, UV 95.6%. MH^+ : 232.1.

3b1 (6aR,10aR)-7-Methyl-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahydro-1,3-dioxo-7-azacyclopenta[a]anthracene



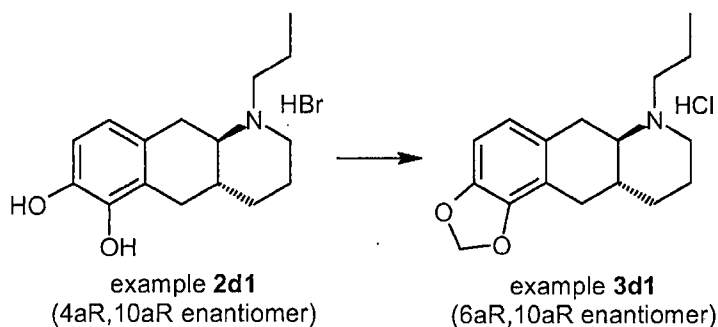
Example **2b1** (700 mg), CS_2CO_3 (1.7 g), CH_2BrCl (0.22 mL) and DMF (5 mL) were heated to 110 °C for 0.5h in a sealed microwave reactor vial under microwave irradiation. The crude mixture was purified by passing it through a plug of silica gel (MeOH/DCM). Yield of example **3b1**: 7 mg as a solid. LC/MS (method 23 SUN): RT 0.62 min. ELSD 99.0%. UV 80.7%. MH^+ : 246.3.

3c1 (6aR,10aR)-7-Ethyl-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahydro-1,3-dioxo-7-azacyclopenta[a]anthracene hydrochloride



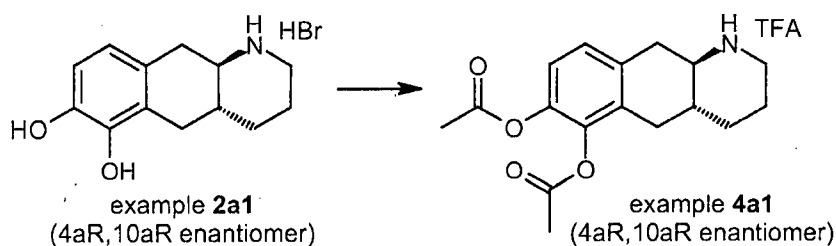
Example **2c1** (475 mg), CS_2CO_3 (1.2 g), CH_2BrCl (0.15 mL), and DMF (5 mL) were heated to 110 °C for 0.5h in a sealed microwave reactor vial under microwave irradiation. The crude mixture was purified by passing it through a plug of silica gel (MeOH/DCM). The isolated material was dissolved in MeOH and 2 M HCl in Et_2O was added followed by Et_2O . The precipitated product was isolated by filtration and dried *in vacuo*. Yield of example **3c1**: 15 mg as a solid. LC/MS (method 23). RT 0.87 min. ELSD 94.8%. UV 90.9%. MH^+ : 260.0.

3d1 (6aR,10aR)-7-n-Propyl-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahydro-1,3-dioxo-7-aza-cyclopenta[a]anthracene hydrochloride



Example **2d1** (7.80 g), Cs_2CO_3 (18.6 g), CH_2BrCl (2.2 mL), and DMF (180 mL) were heated to 100 °C for 1h under an argon atmosphere. The crude reaction mixture was added to separatory funnel and diluted with ice/water (300 mL). The resulting mixture was extracted with Et_2O (3x300 mL). The combined organic layers were washed with brine (200 mL), dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc/MeOH) to afford a pale red solid, which was dissolved in MeOH (25 mL) and precipitated as the hydrochloride salt by addition of 2 M HCl in Et_2O (20 mL) and Et_2O (100 mL). The precipitated product was isolated by filtration and dried *in vacuo*. Yield of example **3d1**: 5.1 g. LC/MS (method 111): RT 0.70 min. ELSD 100%. UV 97.0%. MH^+ : 274.0.

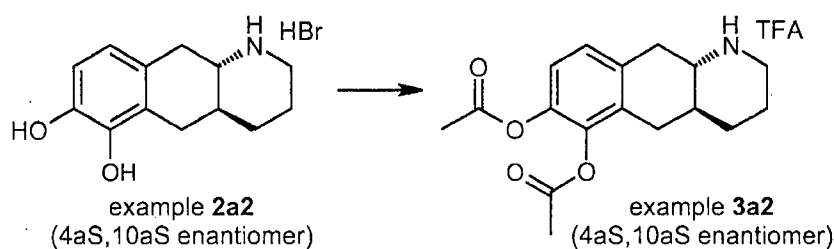
4a1 Acetic acid (4aR,10aR)-7-acetoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinolin-6-yl ester trifluoroacetate



AcCl was added to a stirred suspension of example **2a1** (90 mg) in DCM (1 mL) and TFA (3 mL). The solution was stirred at rt for 2.5h. before it was concentrated *in vacuo*. The residue was subjected to preparative LC/MS-purification. Fractions containing example **4a1** were pooled and the acetonitrile was removed by concentration *in vacuo*. The residual aqueous

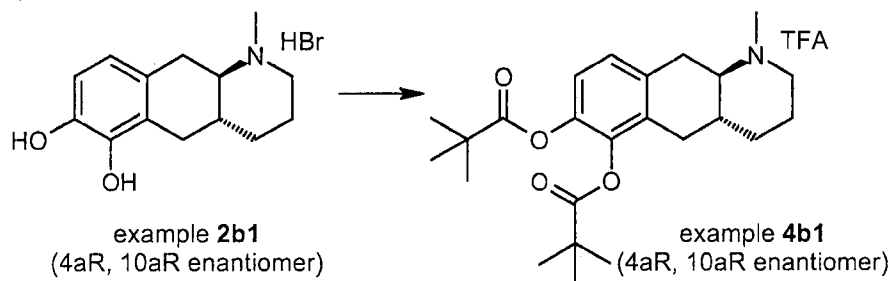
solution was lyophilized *in vacuo*. Yield of example **4a1**: 49 mg as a white solid. LC/MS (method 14): RT 1.33 min, ELSD 99.5%, UV 98.7%. MH^+ : 304.0.

4a2 Acetic acid (4aR,10aR)-7-acetoxy-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinolin-6-yl ester trifluoroacetate



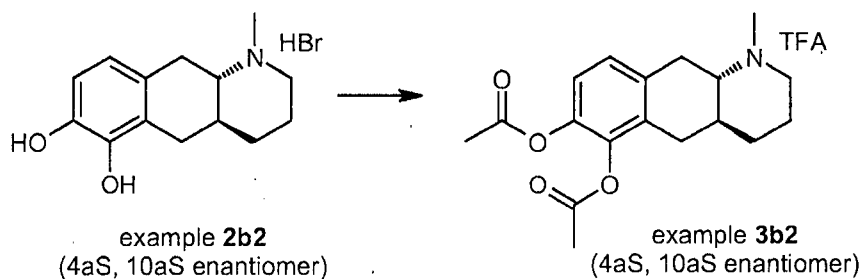
The procedure described for example **4a1** was followed starting from example **2a2** (30 mg). Yield of example **4a2**: 21 mg as a white solid. LC/MS (method 14): RT 1.33 min, ELSD 99.5%, UV 98.5. MH^+ : 304.0.

4b1 2,2-Dimethyl-propionic acid (4aR,10aR)-7-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[g]quinolin-6-yl ester trifluoroacetate



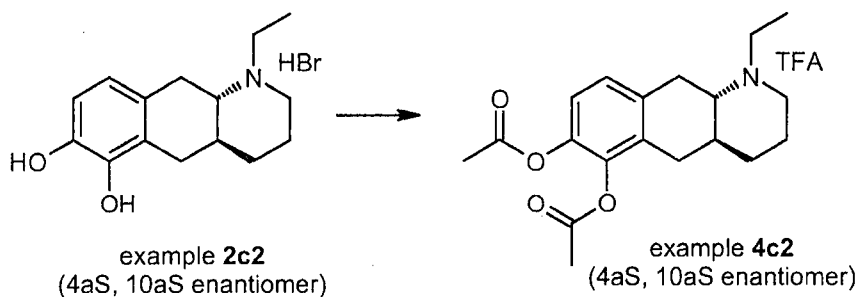
PivCl (0.064 mL) was added to a stirred solution of example **2b1** (41 mg) in TFA (0.7 mL) at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 5 min after which more PivCl (0.128 mL) was added. The solution was stirred at rt for 2h, before it was concentrated *in vacuo* and the residue was subjected to preparative LC/MS-purification. Fractions containing example **4b1** were pooled, the acetonitrile was removed by concentration *in vacuo*, and the aqueous residue was lyophilized *in vacuo* to give the product. Yield of example **4b1**: 7 mg as a white solid. LC/MS (method 14): RT 2.27 min, ELSD 99.6%, UV 77.6%. MH^+ : 401.2.

4b2 Acetic acid (4a*S*,10a*S*)-6-acetoxy-1-methyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[*g*]quinolin-7-yl ester trifluoroacetate



Example **2b2** (18 mg) was treated with AcCl (56 micro-L) in TFA (0.5 mL) at rt for ~1h. The crude mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative LC/MS. Fractions containing example **4b2** were pooled, the acetonitrile was removed by concentration *in vacuo*, and the aqueous residue was lyophilized *in vacuo* to give the product. Yield of example **4b2**: 6 mg as a white solid. LC/MS (method 14): RT 1.33 min, ELSD 99.8%, UV 93.7%. MH^+ : 318.0.

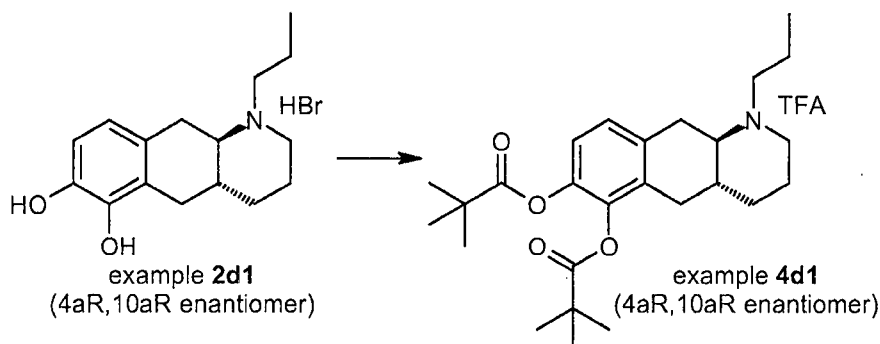
4c2 Acetic acid (4a*S*,10a*S*)-6-acetoxy-1-ethyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-benzo[*g*]quinolin-7-yl ester trifluoroacetate



Prepared as example **4b1** from example **2c2** (32 mg). Yield of example **4c2**: 7 mg as a solid.

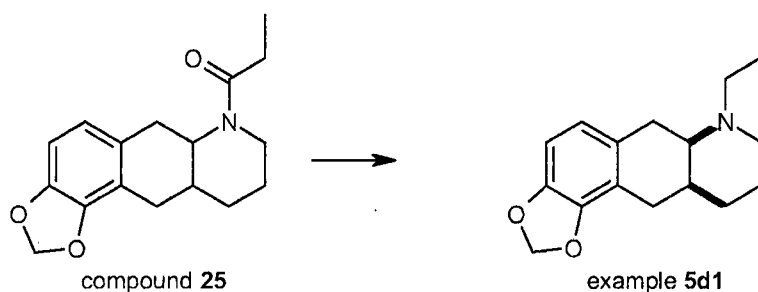
LC/MS (method 14): RT 1.41 min, ELSD 98.6%, UV 53.2%. MH^+ : 332.2.

4d1 2,2-Dimethyl-propionic acid (4aR,10aR)-7-(2,2-dimethyl-propionyloxy)-1-n-propyl-1,2,3,4,4a,5, 10,10a-octahydro-benzo[g]quinolin-6-yl ester trifluoroacetate



Example **4d1** was prepared in a similar manner as example **4b1** starting from example **2d1** (44 mg). Yield of example **4d1**: 14 mg as a white solid. LC/MS (method 14): RT 2.45 min, ELSD 97.7%, UV 83.9%. MH^+ : 430.2.

5d1 Racemic cis-7-Propyl-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahydro-1,3-dioxo-7-azacyclopenta[a]anthracene



Compound **25** (0.34 g dissolved in THF (5 mL)) was added to a suspension of LAH (0.3 g) in THF (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at for 40 min, before it was quenched with ice/water and basified with 27% aqueous NaOH. The product was extracted into 2-methyl-THF. The organic layer was washed with sat. aqueous $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in MeOH (3 mL) and treated with a few mg of 5% Pd/C, 37% aqueous HCl (10 drops), and hydrogen gas (3 bar) at 50 °C for ~1h and further at rt (1 bar hydrogen pressure) overnight. Next morning, a few mg of additional 5% Pd/C were added, and the mixture was hydrogenated (3 bar) at 50 °C overnight (this procedure was repeated several times over a total of four days). The catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between 2M aqueous NaOH and DCM. The organic layer was washed with sat. aqueous $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$),

and diluted with 2M HCl in Et₂O and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in MeOH, and treated with 2M HCl in Et₂O at 0 °C. The precipitated product was isolated by filtration. Yield of example **5d1**: 53 mg as a white solid. LC/MS (method 111): RT 0.71 min, ELSD 100%, UV 61%. MH⁺: 274.1.

5

Abbreviations and list of chemicals used

The following abbreviations are used. This paragraph also outlines the chemicals used along with their commercial source (not included for standard solvents).

10

AcCl = acetyl chloride (e.g. Aldrich 23,957-7). ACh = acetylcholine. AcOH = acetic acid. AD = Alzheimer's disease. ADME = absorption-distribution-metabolism-excretion. Allyl bromide (e.g. Fluka 05870) AlCl₃ = aluminium chloride (e.g. Aldrich 29,471-3). α_D = specific optical rotation. BBr₃ = boron tribromide (used as DCM solution; Aldrich 17,893-4). Boc₂O = Boc anhydride / di-*t*-butyl dicarbonate (e.g. Aldrich 19,913-3). Brine = saturated aqueous solution of sodium chloride. BSA = bovine serum albumin. (*s*-Butyl)lithium (used as a *cyclo*-hexane solution; e.g. Aldrich 19,559-6). cAMP = cyclic adenosine monophosphate. Celite = filter-aid. CH₂BrCl = bromochloromethane (Aldrich 13,526-7). CH₃I = methyl iodide / iodomethane (e.g. Aldrich 28,956-6). CHO cell = Chinese hamster ovary cell. ClAcCl = chloroacetyl chloride (e.g. Aldrich 10,449-3). Cs₂CO₃ = cesium carbonate (Aldrich 441902). CuI = copper(I)iodide (Aldrich 215554). Cyclobutanone (e.g. Aldrich C9,600-1). *cyclo*-propyl methyl bromide/(bromomethyl)-*cyclo*-propane (Aldrich 24,240-3). DA = dopamine. D1 = dopamine D1 receptor. D2 = dopamine D2 receptor. D3 = dopamine D3 receptor. D4 = dopamine D4 receptor. D5 = dopamine D5 receptor. DCM = dichloromethane / methylene chloride. 1,6-dibromo-2-naphthol (e.g. Aldrich D4,180-5). DMF = dimethyl formamide. DMSO = dimethyl sulfoxide. L-DOPA = (levo)-3,4-dihydroxy phenylalanine. DOPAC = 3,4-dihydroxyphenyl acetic acid (DA metabolite). EC₅₀ = concentration required to induce a response halfway between the baseline and the maximum response for the compound in question. ELSD = evaporative light scattering detection. Et₃N = triethyl amine. Et₂NH = diethyl amine. EtOAc = ethyl acetate. Ethyl 2-chloro-nicotinate (e.g. ABCR AV20359). 99% EtOH = absolute ethanol. Ethyl magnesium bromide (used as a 3 M solution in Et₂O; Aldrich 18,987-1). Et₂O = diethyl ether. [(1-Ethoxycyclopropyl)-oxy]trimethylsilane (Aldrich

20
25
30

332739). Ethylene glycol = 1,2-ethanediol. 35% H₂O₂ = 35% aqueous solution of hydrogen peroxide (e.g. Aldrich 34,988-7). FLIPR = fluorometric imaging plate reader. FSB = foetal bovine serum. h = hours. 48% HBr = 48% aqueous solution of hydrogen bromide. 18% / 37% HCl = 18% / 37% aqueous solution of hydrogen chloride. 1 M HCl / 2 M HCl = 1 M / 2 M aqueous solution of hydrogen chloride (unless noted specifically as a 2M Et₂O solution, which is commercially available, e.g. Aldrich 45,518-0). HMPA = hexamethylphosphorous triamide. HVA = homovanillic acid (DA metabolite). *i* = *iso*. IBMX = 3-*i*-butyl-1-methylxanthine. i.d. = inner diameter. 1-Iodopropane (e.g. Aldrich 17,188-3). K₂CO₃ = potassium carbonate (e.g. Aldrich 20,961-9). KMnO₄ = potassium permanganate (e.g. Aldrich 39,912-4). KO = knock-out. LDA = lithium di-*i*-propylamide (used as a THF/heptane/ethylbenzene solution; Fluka 62491). LC/MS = high-performance liquid chromatography / mass spectrometer. LAH = lithium aluminium hydride (used as a 1M THF solution; Aldrich 21,277-6). LiCl = lithium chloride (e.g. Aldrich 31,046-8). L-Selectride = lithium tri-*s*-butylborohydride (used as a 1M THF solution; Aldrich 17,849-7). MDO = methylene-di-oxy. MED = minimal effective dose. MED_{Nemonapride} = minimal effective dose in the presence of Nemonapride. MeOH = methanol. methoxyacetyl chloride (e.g. Aldrich M965-3). min = minutes. MBD = minimal brain dysfunction. 2-Methyl-THF (e.g. Aldrich 41,424-7). MPTP = 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. MTBE = methyl *t*-butyl ether. *n* = *normal*. NaCNBH₃ = sodium cyanoborohydride (Aldrich 15,615-9). Na₂S₂O₃ = Sodium bisulfite (used as an 38-40% aqueous solution; eg. Riedel 13438). NaH = sodium hydride (used as a 60% dispersion; Aldrich 45,291-2). NaIO₄ = sodium periodate (e.g. Aldrich 31,144-8). 1 M / 9 M NaOH = 1 M / 9 M aqueous solution of sodium hydroxide. NaOMe = sodium methoxide (used as a ca. 5 M solution in methanol; e.g. Aldrich 15,625-6). NPA = *N-n*-propyl Apomorphine. 6-OHDA = 6-hydroxydopamine. PBS = phosphate buffered saline (0.02 M sodium phosphate buffer with 0.15 M sodium chloride, pH adjusted to 7.4). PD = Parkinson's disease. PFC = prefrontal cortex. Pd/C = palladium-on-charcoal (e.g. Aldrich 20,569-9). Pd(OAc)₂ = palladium(II)acetate (Alfa Aesar 010516). Piperonyl alcohol (e.g. Aldrich P4,940-6). PK = pharmaco-kinetic. PLMD = periodic limb movement disorder. Propargyl chloride (e.g. Aldrich 14,399-5). Propionaldehyde (e.g. Aldrich 58,812-4). PTSA = *para*-toluene sulfonic acid hydrate (e.g. Aldrich 40,288-5). PivCl = pivaloyl chloride / trimethyl acetyl chloride (e.g. Aldrich T7,260-5). RLS = restless legs syndrome. rt = room temperature. RT = retention time. *s* = *secondary*. sat. NaHCO₃ = saturated aqueous solution of

sodium hydrogen carbonate. sat. NH_4Cl = saturated aqueous solution of ammonium chloride. SC = subcutaneous. SFC = supercritical flash chromatography. Sodium metal (e.g. Aldrich 28,205-7). *t* = tertiary. TBAI = tetra-*n*-butyl ammonium iodide (e.g. Aldrich 14,077-5). TFA = trifluoroacetic acid. TFAA = trifluoroacetic acid anhydride. THF = tetrahydrofuran (dried over 4Å molecular sieves). TLC = thin layer chromatography. $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$ = trimethyl orthoformate (e.g. Aldrich 30,547-2). UV = ultraviolet purity (at 254 nm unless noted differently).

Pharmacological Testing

10

D1 cAMP assay

The ability of the compounds to either stimulate or inhibit the D1 receptor mediated cAMP formation in CHO cells stably expressing the human recombinant D1 receptor was measured as follows. Cells were seeded in 96-well plates at a concentration of 11000 cells/well 3 days prior to the experiment. On the day of the experiment the cells were washed once in preheated G buffer (1 mM MgCl_2 , 0.9 mM CaCl_2 , 1 mM IBMX (3-*i*-butyl-1-methylxanthine) in PBS (phosphate buffered saline)) and the assay was initiated by addition of 100 micro-L of a mixture of 30 nM A68930 and test compound diluted in G buffer (antagonism) or test compound diluted in G buffer (agonism).

20

The cells were incubated for 20 minutes at 37 °C and the reaction was stopped by the addition of 100 micro-L S buffer (0.1 M HCl and 0.1 mM CaCl_2) and the plates were placed at 4 °C for 1h. 68 micro-L N buffer (0.15 M NaOH and 60 mM NaOAc) was added and the plates were shaken for 10 minutes. 60 micro-L of the reaction were transferred to cAMP FlashPlates (DuPont NEN) containing 40 micro-L 60 mM Sodium acetate pH 6.2 and 100 micro-L IC mix (50 mM Sodium acetate pH 6.2, 0.1 % sodium azide, 12 mM CaCl_2 , 1% BSA (bovine serum albumin) and 0.15 micro-Ci/mL ^{125}I -cAMP) were added. Following an 18h incubation at 4 °C the plates were washed once and counted in a Wallac TriLux counter.

D2 cAMP assay

The ability of the compounds to either stimulate or inhibit the D2 receptor mediated inhibition of cAMP formation in CHO cells transfected with the human D2 receptor was measured as

follows. Cells were seeded in 96 well plates at a concentration of 8000 cells/well 3 days prior to the experiment. On the day of the experiment the cells were washed once in preheated G buffer (1 mM MgCl₂, 0.9 mM CaCl₂, 1 mM IBMX in PBS) and the assay was initiated by addition of 100 micro-l of a mixture of 1 micro-M quinpirole, 10 microM forskolin and test compound in G buffer (antagonism) or 10 micro-M forskolin and test compound in G buffer (agonism).

The cells were incubated 20 minutes at 37 °C and the reaction was stopped by the addition of 100 micro-l S buffer (0.1 M HCl and 0.1 mM CaCl₂) and the plates were placed at 4 °C for 1h. 68 micro-L N buffer (0.15 M NaOH and 60 mM Sodium acetate) were added and the plates were shaken for 10 minutes. 60 micro-L of the reaction were transferred to cAMP FlashPlates (DuPont NEN) containing 40 micro-L 60 mM NaOAc pH 6.2 and 100 micro-L IC mix (50 mM NaOAc pH 6.2, 0.1 % Sodium azide, 12 mM CaCl₂, 1% BSA and 0.15 micro-Ci/ml ¹²⁵I-cAMP) were added. Following an 18h incubation at 4 °C the plates were washed once and counted in a Wallac TriLux counter.

D5 assay

Concentration-dependent stimulation of intracellular Ca²⁺ release by dopamine in hD5-transfected CHO-Ga16 cells. The cells were loaded with fluoro-4, a calcium indicator dye, for 1h. Calcium response (fluorescence change) was monitored by FLIPR (fluorometric imaging plate reader) for 2.5 min. Peak responses (EC₅₀) were averaged from duplicate wells for each data point and plotted with drug concentrations (cf. Figure 1 for dopamine).

Concentration effects curves to agonists were constructed by adding different concentrations to different wells using a Fluorescence Imaging Plate Reader (FLIPR™) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Curves were fitted with sigmoidal dose response equation $I = I_{\max} / (1 + (EC_{50} / [Agonist])^n)$, where the EC₅₀ value is the concentration of agonist that produced half-maximal activation, and n is the Hill coefficient. Fits were made using the Graphpad Prism 4 software (San Diego, CA).

D1/D2 dissections

Dopamine agonists can have activity at either the D1-like receptors, the D2-like receptors, or both. We have used the rotation response in rats with unilateral 6-OHDA lesions to assess compounds for their ability to stimulate both receptor types and induce rotation [Ungerstedt, Arbuthnott; Brain Res., 24, 485 (1970); Setler, Sarau, Zirkle, Saunders; Eur. J. Pharmacol., 50(4), 419 (1978); Ungerstedt, Herrera-Marschitz, Jungnelius, Ståhle, Tossman, Zetterström; in "Advances in Dopamine Research" (Kohsaka, Ed.), Pergamon Press, Oxford, p. 219 (1982)]. Experiments consist of determining a minimum effective dose (MED) to induce rotation for the compound in question. Once a MED has been determined, a second experiment is performed to determine the MED of the compound to overcome Nemonapride block (MED_{Nemonapride}). Nemonapride is a D2-like antagonist that blocks the D2-like receptor, therefore any observed rotations would be dependent upon activity at the D1-like receptor. Finally, once the MED_{Nemonapride} is known a third experiment is run using the MED_{Nemonapride} dose and observing the effect of the D1-like antagonist, SCH 23390 alone, the D2-like antagonist, Nemonapride alone and finally, the effect of combined treatment with SCH 23390 and Nemonapride. This third experiment confirms the activity of the compound at both receptors as either antagonist alone can only partially inhibit the rotation response induced by the test compound while the combination treatment completely blocks all rotations in the rats [Arnt, Hytell; Psychopharmacology, 85(3), 346 (1985); Sonsalla, Manzino, Heikkila; J. Pharmacol Exp. Ther., 247(1), 180 (1988)]. This model was validated using Apomorphine as the proof-of-principle compound for mixed D1-like/D2-like agonists.

Superiority model

Apomorphine and L-DOPA are able to reverse motility deficits in a mouse model of severe dopamine depletion. Both Apomorphine and L-DOPA stimulate D1 and D2-like dopamine receptors. Pramipexole, an agonist at D2-like receptors is ineffective in this model. Some of the compounds included herein have been tested in this model and exhibit a profile similar to Apomorphine and L-DOPA in that they are able to restore locomotion in the mice. In this way, these compounds are 'superior' to other compounds, such as Pramipexole, that target D2-like receptors only.

Dyskinesia model

The dyskinetic profile of some of the compounds of the invention was studied using an animal model described in the literature [Lundblad, Andersson, Winkler, Kirik, Wierup, Cenci; Eur. J. Neurosci., 15(1), 120 (2002)]. In this paradigm some of the compounds of the invention gave less dyskinesias than L-DOPA or Apomorphine in drug-naïve animals. Some of the compounds of the invention further reduced L-DOPA induced dyskinesias significantly more than was observed when shifting animals from L-DOPA to Pramipexole.

10 Methods – Cell culture

Human D5 (hD5) expression construct was made using a modified pEXJ vector. A stable cell line expressing a promiscuous human Galpha16 G protein (CHO-Ga16) was purchased from (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). The cells were cultured in HAMS F-12 media (Invitrogen, Carlsbad, CA) containing 10% FBS (foetal bovine serum), 1% L-glutamine and 1% penicillin/streptomycin (P/S) at 37 °C in 5% CO₂. 48h before assay, CHO-Ga16 cells were transiently transfected with hD5 receptor DNA using a lipofectamine Plus method (Invitrogen, Carlsbad, CA), and allow to grow for 1 day in serum and P/S free media. 24h before assay, hD5 transfected CHO-Ga16 cells were seeded at a density of 10,000 cells per well into black walled clear-base 384-well plates pretreated with poly-D-Lysine (Becton Dickinson, USA). The cells were then cultured in HAMS F-12 cell growth media containing 1.5% FBS, 1% L-glutamine and 1% penicillin/streptomycin (P/S) at 37 °C in 5% CO₂

Methods - Intracellular calcium mobilization assays

For measurements of intracellular free calcium concentration ([Ca²⁺]_i), the culture medium was replaced with a freshly prepared loading buffer. The loading buffer contains 1X HBSS (Invitrogen), 20 mM HEPES (Sigma), 0.1% BSA (Sigma), 1.5 micro-M Fluoro-4-AM (Molecular Probes), and 2.5 mM probenecid (prepared fresh) (Sigma). The plates were incubated for 1h at 37 °C and 5% CO₂ and washed three times with washing buffer. The washing buffer contains the same components as the loading buffer excluding Fluo-4-AM. The cells were then placed into a fluorescence imager plate reader (FLIPR™, Molecular Devices) to monitor cell fluorescence before and after addition of various compounds.

The compounds of interest were diluted in washing buffer to a 4X final concentration and aliquoted into a clear round-bottom plate. The dye was excited at the 488 nm wavelength using an argon ion laser and the signal was detected using the standard 510-570 nm emission [Sullivan, Tucker, Dale; Methods Mol. Biol., 114, 125 (1999)]. Concentration effects curves for agonists were constructed by adding different concentrations to different wells. Relative fluorescence is measured by subtracting basal from peak fluorescence after addition of drug. The data were then collected and analyzed using the FLIPRTM software and GraphPad Prism 4.

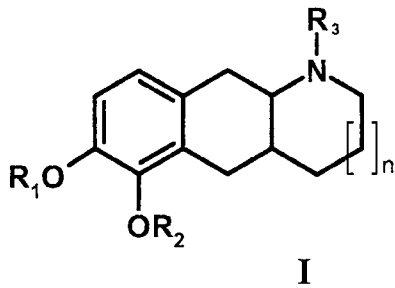
Antagonist activities of compounds were assayed for their inhibition of the signal elicited by agonist ligands. Cells were pre-incubated with compounds at increasing concentrations, and then stimulated with agonists using the methods described above.

***In vitro* Hepatocyte Assay**

Cryopreserved pooled male rat hepatocytes (Sprague Dawley) and pooled human hepatocytes from 10 donors (male and female) were purchased from In Vitro Technologies Inc., BA, USA. Cells were thawed at 37 °C in a water bath, live cells counted and seeded in a total of 100 micro-L in Dulbecco's modified Eagle medium (high glucose) with 5 mM Hepes buffer in 96 well plates, each well containing 250.000 and 500.000 cells/mL for rat and human hepatocytes, respectively. Incubations were started after 15 min of pre-incubation and stopped at time points of 0, 5, 15, 30 and 60 min for rats and at 0, 30, 60, 90 and 120 min for human hepatocytes. Incubations were stopped by addition of an equal volumes of ice-cold acetonitrile containing 10% 1 M HCl. Following centrifugation, 20 micro-L of the supernatants were injected on a HPLC Column Atlantis dC18 3 micro-m, 150 x 2.1 mm i.d. (Waters, MA, USA). The mobile phase had the following composition: A: 5% acetonitrile, 95% H₂O, 3.7 ml/l 25% aq. NH₃, 1.8 mL/L formic acid. Mobile phase B: 100% acetonitrile and 0.1% formic acid. The flow rate was 0.3 ml/min. The gradient operated from 0% to 75 % B from 5 min to 20 min and the eluate was analyzed using a Q-TOFmicro mass spectrometer (Waters, MA, USA). Formation of the product/metabolite was confirmed by accurate mass measurements and comparison with a synthesized standard giving coinciding retention times.

What is claimed:

1. A compound having the structure I



- 5 • wherein $n = 0, 1$
- wherein R_1 and R_2 are fused and form a methylene (CH_2) group, a carbonyl (C=O) group, or an oxalyl (O=C-C=O) group
- R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, *n*-propyl, *cyclo*-propyl, *cyclo*-butyl, allyl, propargyl, hydroxyethyl, 3-fluoropropyl and 2-fluoroethyl

10

, and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

2. The compound according to Claim 1 wherein R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, *n*-propyl, allyl, and propargyl, such as methyl and *n*-propyl.

15

3. The compound according to any one of the preceding claims wherein R_3 is selected from the group consisting of *cyclo*-propyl, *cyclo*-butyl, and hydroxyethyl.

4. The compound according to any one of the preceding claims wherein $n = 0$.

20

5. The compound according to any one of claims 1-3 wherein $n = 1$.

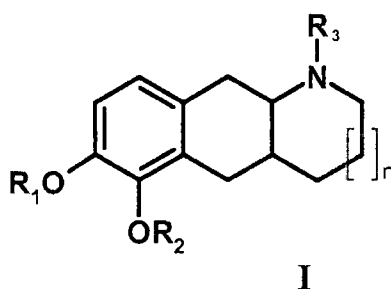
6. The compound according to any one of the preceding claims further characterized by being the substantially pure *trans*-diastereoisomer.

25

7. The compound according to any one of the preceding claims wherein R_1 and R_2 are fused and form a methylene (CH_2) group.

- 79
8. The compound according to claim 1 wherein $n=1$, further characterized by being the substantially pure (6aR,10aR)-enantiomer.
- 5 9. The compound of claim 1, wherein the compound is selected from:
- (6aR,10aR)-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahydro-1,3-dioxo-7-aza-cyclopenta[a]anthracene
 - (6aR,10aR)-7-methyl-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahydro-1,3-dioxo-7-azacyclopenta[a] anthracene
 - 10 • (6aR,10aR)-7-ethyl-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahydro-1,3-dioxo-7-aza-cyclopenta[a] anthracene
 - (6aR,10aR)-7-*n*-propyl-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahydro-1,3-dioxo-7-aza-cyclopenta[a] anthracene
- 15 , or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.
10. The compound according to Claim 8 wherein R_1 and R_2 are fused and form a methylene (CH_2) group, and R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and *n*-propyl, such as methyl and *n*-propyl.
- 20 11. The compound according to Claim 6 wherein $n=0$, R_1 and R_2 are fused and form a methylene (CH_2) group, and R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and *n*-propyl.
- 25 12. The use of a compound as defined in any one of the preceding claims as a medicament.
13. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I and one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents and excipients, the compound of formula I having the following structure:
- 30

68



- wherein $n = 0, 1$
- wherein R_1 and R_2 are fused and form a methylene (CH_2) group, a carbonyl ($\text{C}=\text{O}$) group, or an oxalyl ($\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$) group
- R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, *n*-propyl, *cyclo*-propyl, *cyclo*-butyl, allyl, propargyl and hydroxyethyl,

, and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

14. A pharmaceutical composition according to claim 13, wherein R_1 and R_2 are fused and form a methylene (CH_2) group, and R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl and *n*-propyl, for non-oral administration.
15. A pharmaceutical composition according to claim 14 for transdermal, nasal, buccal, intramuscular, parenteral, or subcutaneous administration.
16. A pharmaceutical composition according to any one of claims 13-15, wherein the compound of formula I is a substantially pure diastereoisomer or a substantially pure enantiomer.
17. The use of a compound of any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of neurodegenerative disorders in a mammal.
18. The use of a compound according to claim 17 for the preparation of a medicament for the treatment of Parkinson's disease or Huntington's disease in a mammal.

- 19. The use of a compound of any one of claims 1 to 11 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of psychoses, impotence, renal failure, heart failure, or hypertension in a mammal.
- 5 20. The use of a compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of cognitive impairment in a mammal.
- 10 21. The use of a compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of restless legs syndrome (RLS) or periodic limb movement disorder (PLMD) in a mammal.
- 15 22. The use of a compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of movement disorders, poverty of movement, dyskinetic disorders, gait disorders or intention tremor in a mammal.
- 20 23. The use of a compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of dyskinesias in a mammal.
- 25 24. The use of a compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of depression, bipolar disorder and anxiety in a mammal.
- 30 25. The use of a compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of cognitive impairment associated with a disorder or disease selected from schizophrenia, Parkinson's Disease, dementia such as AIDS dementia, anxiety disorder, age associated memory impairment, depression, including major depression, in particular in elderly, Alzheimer's Disease, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) or post-traumatic stress disorder (PTSD) in a mammal.

26. The use according to anyone of claims 17-25 in which the mammal is a human subject.
27. A compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition
5 salt thereof for the treatment of neurodegenerative disorders in a mammal.
28. A compound according to claim 27 for the treatment of Parkinson's disease or Huntington's disease in a mammal.
- 10 29. A compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the treatment of psychoses, impotence, renal failure, heart failure, or hypertension in a mammal.
- 15 30. A compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the treatment of cognitive impairment in a mammal.
31. A compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the treatment of restless legs syndrome (RLS) or periodic limb movement disorder (PLMD) in a mammal.
- 20 32. A compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the treatment of movement disorders, poverty of movement, dyskinetic disorders, gait disorders, or intention tremor in a mammal.
- 25 33. A compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the treatment of dyskinesias in a mammal.
34. A compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the treatment of depression, bipolar disorder and anxiety in a mammal.
- 30 35. A compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, for the treatment of cognitive impairment associated with a disorder or

disease selected from schizophrenia, Parkinson's Disease, dementia such as AIDS dementia, anxiety disorder, age associated memory impairment, depression, including major depression, in particular in elderly, Alzheimer's Disease, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) or post-traumatic stress disorder (PTSD) in a mammal.

5

36. The compound for treatment according to Claim 27-35 in which the mammal is a human subject.

10

37. A method of treating a mammal suffering from a neurodegenerative disorder such as Parkinson's disease or Huntington's disease comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

15

38. A method of treating a mammal suffering from psychoses, impotence, renal failure, heart failure or hypertension, comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

20

39. A method of treating a mammal suffering from cognitive impairment, comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

25

40. A method of treating a mammal suffering from restless legs syndrome (RLS) or periodic limb movement disorder (PLMD), comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable addition salt thereof.

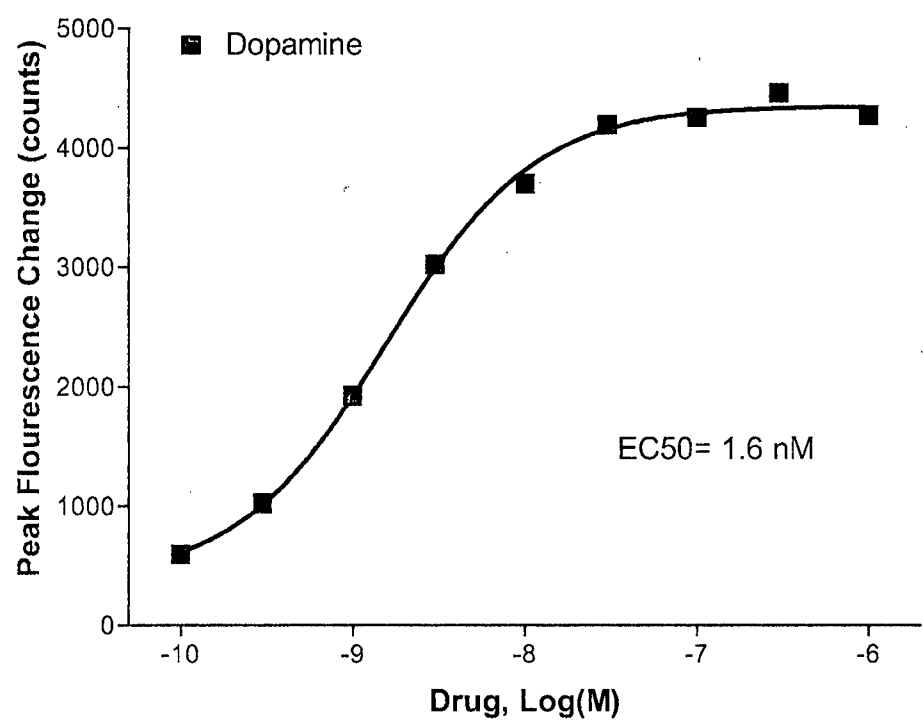
30

41. A method of treating a mammal suffering from movement disorders, poverty of movement, dyskinetic disorders, gait disorders or intention tremor comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

42. A method of treating a mammal suffering from dyskinesias comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.
- 5 43. A method of treating a mammal suffering from depression, such as major depression, bipolar disorder or anxiety comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.
- 10 44. A method of treating a mammal suffering from cognitive impairment associated with a disorder or disease selected from schizophrenia, Parkinson's Disease, dementia such as AIDS dementia, anxiety disorder, age associated memory impairment, depression, including major depression, in particular in elderly, Alzheimer's Disease, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) or post-traumatic stress disorder (PTSD), comprising
- 15 administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 11, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.
45. The method according to Claim 37-44 in which the mammal is a human subject.

05

1/2

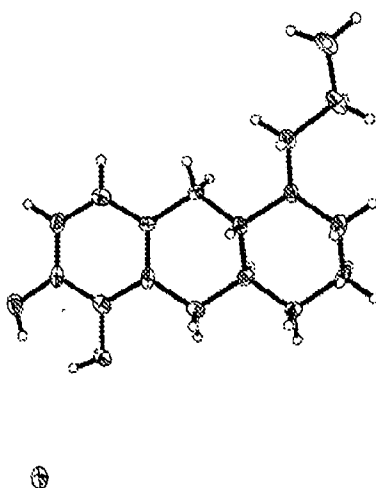


Dose-response curve for dopamine.

Fig. 1

86

2/2



Crystal structure of example **2d2**. The absolute configuration was determined by the anomalous scattering of the 'heavy' bromine atom.

Fig. 2

DERIVADOS DE CATECOLAMINA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE **ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Descripción

5

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con catecolaminas novedosas y derivados de catecolamina, con procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso en terapia. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles como ligandos PET.

Técnica antecedente

15 Las enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington llegan a ser más prevalentes con la población anciana. Una enfermedad neurodegenerativa particular, que típicamente tiene su inicio entre los 50 y 80 años de edad, es la enfermedad de Parkinson (PD). La PD es un trastorno del cerebro, que se caracteriza por temblor y dificultad para caminar, movimiento, y coordinación.

La dopamina (DA) es un neurotransmisor químico, que se utiliza por las células del cerebro para transmitir impulsos para controlar o modular el movimiento de los músculos periféricos. Se considera que la PD es originada por un deterioro progresivo de las neuronas que contienen DA en la zona de sustancia negra compacta del cerebro. La degeneración de las neuronas que contienen DA resulta en cantidades reducidas de DA en el cerebro. Se cree que este proceso

interrumpe la función celular del nervio de tal manera que no se transmiten los impulsos apropiadamente, lo que resulta en una pérdida del control y la función muscular.

- 5 En la actualidad, no existe cura para la PD. Se objetivan típicamente los tratamientos en el control de los síntomas de la PD, principalmente al reemplazar la DA con (levo)-3,4-dihidroxi fenilalanina (L-dopa) que se metaboliza con DA, o al administrar agentes químicos que estimulan los receptores DA. Estos receptores caen en dos amplias clases, receptores tipo D1 y receptores tipo D2. El anterior se divide en los receptores D1 y D5, mientras que la familia del receptor D2 consiste de receptores D2, D3, y D4.

Ciertas feniletilaminas hidroxiladas (fenoles o catecoles) (como tales o que forman parte de un sistema de anillo semirígido/rígido) se sabe que poseen actividad dopaminérgica por lo menos en modelos animales. Sin embargo, su uso clínico está limitado debido a que tienen baja o ninguna biodisponibilidad oral, más probablemente debido a su alto metabolismo de primer paso. Sin embargo, la apomorfina, que pertenece a esta clase de compuestos, se utiliza clínicamente en la terapia de PD aunque con un suministro no oral (típicamente administración subcutánea intermitente o infusión continua durante el día). Varios estudios clínicos están en curso con estrategias de suministro alternativas para la terapia de Apomorfina en PD tal como las formulaciones intranasal y sublingual. Sin embargo, estos esfuerzos aún no han resultado en una opción para el tratamiento clínico de PD.

25

Los agonistas de los receptores DA directos son capaces de activar los autorreceptores DA así como también los receptores postsinápticos DA. Los

efectos de la estimulación autorreceptor parece predominar cuando por ejemplo se administra la Apomorfina en dosis bajas, mientras que en dosis más altas la atenuación de la transmisión de DA se compensa por la mejora de la estimulación del receptor postsináptico. Los efectos de los antipsicóticos de las dosis bajas en el hombre, por ejemplo, la Apomorfina son similares debido a la estimulación autorreceptora [para una discusión de los datos clínicos, ver: Tamminga, J. Neurol. Trans., 109 (3), 411 (2002)].

La L-dopa es un fármaco para PD eficaz (un profármaco de dopamina) con un perfil PK pobre que conduce a la discinesia y otras fluctuaciones de respuesta. Los agonistas D2 selectivos (por ejemplo, de Pramipexol) dan menos discinesia, pero carecen de eficacia en la PD tardía y, eventualmente se necesita complemento o de reemplazo con L-DOPA. La L-dopa y Apomorfina son actualmente los fármacos para PD más eficaces y ellos estimulan ambos receptores D1 y D2.

Como se menciona previamente, la biodisponibilidad oral pobre de las catecolaminas ha impedido su uso clínico como fármacos orales. Las aminas fenólicas relacionados tienen biodisponibilidad oral pobre similar que limitan su uso clínico como fármacos activos oralmente. Sin embargo, la Rotigotina, que pertenece a esta clase de compuestos, se ha introducido recientemente como un fármaco para PD nuevo basado en un suministro transdérmico. Para la Apomorfina, los estudios en animales han mostrado que el suministro transdérmico o por medio de implantes puede proporcionar posibles formas de administración. Sin embargo, cuando se estudia el suministro de Apomorfina de los implantes en monos [F. Bibbiani, L. C. Constantini, R. Patel, T.N. Chase Experimental Neurology 2005, 192, 73] se encuentra que en la mayoría de los casos, los animales se han tratado con la Dexametasona inmunosupresora para

prevenir la irritación local y otras complicaciones luego de la cirugía de implante. También se ha asociado el suministro transdérmico de Apomorfina con la irritación de la piel local y coloración.

5 Aparte de la PD, otras enfermedades en las que un incremento en el recambio dopaminérgico puede ser benéfico son las enfermedades geriátricas, para la prevención de la bradicinesia y la depresión y en la mejora de las funciones mentales, que incluyen varios aspectos de la cognición como se discutió anteriormente. Esto puede tener un efecto positivo en los pacientes deprimidos, y

10 se puede utilizar en la obesidad como anoréxicos. Esto puede mejorar la disfunción cerebral mínima (MBD), la narcolepsia y, potencialmente, la esquizofrenia negativa, la esquizofrenia positiva, así como los síntomas cognitivos de la esquizofrenia. El síndrome de piernas inquietas (SPI) y trastorno del movimiento periódico de extremidades (PLMD) son indicaciones alternativas, las

15 cuales se tratan clínicamente con agonistas DA. En adición, también se puede mejorar similarmente la impotencia y la disfunción eréctil mediante el tratamiento con agonistas DA. Así, la mejora de las funciones sexuales en hombres y mujeres es otro posible indicio para el tratamiento con agonistas DA desde la disfunción eréctil (impotencia en los hombres) y la estimulación sexual, por ejemplo, en las

20 mujeres menopáusicas (estimulación de la lubricación vaginal y la erección del clítoris) que potencialmente se puede lograr por vía de la estimulación del receptor DA. En este contexto, es valioso señalar que cuando se da la Apomorfina sublingualmente se utiliza clínicamente para mejorar la disfunción eréctil. Los estudios clínicos de la L-dopa y la terapia con Pramipexol agonista D2 en la

25 enfermedad de Huntington han mostrado resultados prometedores, así el tratamiento de la enfermedad de Huntington es otra aplicación potencial de los compuestos de la invención. La DA está implicada en la regulación de los

sistemas cardiovascular y renal, y de acuerdo con lo anterior, la insuficiencia renal y la hipertensión se pueden considerar indicaciones alternativas para los compuestos de la invención.

- 5 Una alternativa a las formulaciones no orales de las catecolaminas implica el uso de un profármaco. Un problema asociado con el desarrollo de estos compuestos para uso clínico son las dificultades asociadas con la conversión de predicción a la catecolamina en sí misma en humanos. Se han reportado varios profármacos de éster de catecolaminas en la literatura como ésteres NPA recubiertos
- 10 entéricamente para el suministro duodenal [ver, por ejemplo. Wikström, Dijkstra, Cremers, Ivo; WO 02100377], y la Adrogolida agonista similar a D1 [ABT-431, DAS-431, un profármaco de diacetilo de A-86929]. La Adrogolida experimenta un alto metabolismo de primer paso hepático alto en el hombre después de dosificación oral y, como un resultado, tiene una baja biodisponibilidad oral
- 15 (aproximadamente 4%). En pacientes con PD, la Adrogolida intravenosa (IV) antiparkinsoniana tiene una eficacia comparable con aquella de L-DOPA [Giardina, Williams; CNS Drug Reviews, 7, 305 (2001)]. Un método alternativo involucra el “enmascaramiento” de los dos grupos hidroxilo en el catecol como el acetal de metileno-di-oxi (MDO) correspondiente, como el derivado de acetal de otros
- 20 aldehídos del formaldehído, o como los derivados de cetel de varias cetonas. Se ha reportado este principio de profármaco para las Aporfinas más de 20 años [Baldessarini, Ram, Neumeyer, Neuropharmacology, 21 (10), 953 (1982)]. De estos profármacos potenciales para la Apomorfina y compuestos relacionados, sólo los derivados de Apomorfina N-*n*-propilo (NPA) y formaldehído muestran una
- 25 eficacia significativa en modelos animales de PD. Durante los siguientes -25 años, estos hallazgos no han dado lugar a un fármaco para PD basado en las Apomorfinas enmascaradas con MDO o compuestos relacionados.

A pesar del prolongado interés en el campo, es evidente que todavía hay una necesidad no satisfecha con respecto al desarrollo de medicamentos eficaces, bien tolerados y oralmente activos para el tratamiento de la PD. Un agonista similar a D1/similar a D2 mezclado que da la estimulación dopaminérgica continua puede cumplir con tales necesidades no satisfechas

Resumen de la invención

10 La presente invención se relaciona con derivados de catecolamina novedosos, que los inventores han encontrado y que pueden ofrecer alternativas adecuadas para los tratamientos actualmente comercializadas de las enfermedades neurodegenerativas tales como PD y enfermedad de Huntington y con el tratamiento de otras indicaciones discutidas aquí, tal como por el ejemplo 15 trastornos discinéticos, deterioro cognitivo y síndrome de piernas inquietas (RLS), y con compuestos que son profármacos metabolizables *in vivo* de los mismos.

Se puede experimentar el deterioro cognitivo en varios grupos de pacientes, por el ejemplo esquizofrenia, pacientes sicóticos o depresivos y pacientes con trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD), enfermedad de Parkinson, 20 deterioro cognitivo leve (MCI), demencia, ansiedad, deterioro de la memoria asociada con la edad, enfermedad de Alzheimer o trastorno de tensión post-traumática y pacientes que toman benzodiazepinas o antidepresivos tricíclicos y en un rango de enfermedades neurodegenerativas en adición a la enfermedad de 25 Parkinson y enfermedad de Alzheimer. La frase "deterioro cognitivo" se refiere a las dificultades con la atención, aprendizaje, memoria y función ejecutiva (reacciones relevantes al estímulo externo). Esta puede incluir: déficit en atención,

pensamiento desorganizado, pensamiento lento, dificultad en la comprensión, pobre concentración, deterioro de la resolución de problemas, mala memoria, dificultad para expresar pensamientos y/o dificultad en la integración de pensamientos, sentimientos y comportamiento, y la extinción de los pensamientos irrelevantes, así también como atención y vigilancia, aprendizaje verbal y memoria, aprendizaje visual y memoria, velocidad de procesamiento y la cognición social.

El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos, que son agonistas similares a D1 y similares a D2 de dopamina y que se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

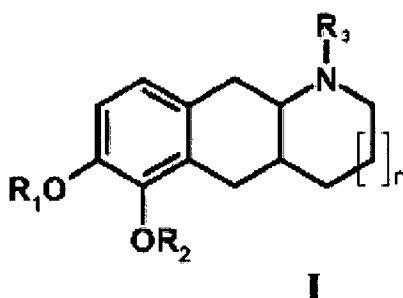
Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos para la administración oral en el tratamiento de PD y otras enfermedades o trastornos, que responden favorablemente a un recambio dopaminérgico incrementado.

El análisis PET (tomografía de emisión de positrón) es una herramienta importante en el diagnóstico de PD. Algunos de los compuestos de la invención tienen aplicaciones potenciales como ligandos PET para estudios de formación de imagen de los receptores DA o como intermedios para la preparación de tales ligandos, que pueden, por ejemplo, ser aplicados en los estudios de localización del receptor así como también para la determinación de la ocupación del receptor para los compuestos con afinidades para los receptores DA. Un objetivo adicional es por lo tanto proporcionar compuestos radioetiquetados de la presente invención, que se consideran ligandos de PET valiosos.

Serán evidentes los objetivos adicionales de la invención luego de leer la presente especificación.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto la presente invención se relaciona con

5 compuestos de Fórmula I:



- en donde $n = 0, 1$

10

- R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcanoilo C_{1-6} , fenilacetilo o benzoilo, o en donde R_1 y R_2 se fusionan y forman un grupo metileno (CH_2), un grupo carbonilo ($C=O$), o un grupo oxalilo ($O=C-C=O$)

15

- R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *ciclo*-propilo, *ciclo*-butilo, alilo, propargilo, hidroxietilo, 3-fluoropropilo y 2-fluoroetilo

20 y las sales de adición de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, dado que el compuesto no es uno de los siguientes racematos:

- Racémico-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

- Racémico-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

5

- Racémico-1-etil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

- Racémico-1-n-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

10 El grupo alcanoilo C₁₋₆ significa un grupo alcanoilo de cadena recta o de cadena ramificada que contiene de 1 a seis átomos de carbono, ejemplos de los cuales incluyen un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo pivaloilo, y similares.

En una modalidad particular, la invención se relaciona con compuestos de
15 Fórmula I en la forma de un enantiómero único sustancialmente puro o un diastereómero único.

En otra modalidad particular, la invención se relaciona con compuestos de
Fórmula I en la forma de una mezcla de enantiómeros, una mezcla de
20 diastereómeros, o un polimorfo sustancialmente puro.

En una modalidad particular, la invención se relaciona con compuestos de la
Fórmula I que tienen sistemas de anillo *trans*-fusionados. En otra modalidad la
invención se relaciona con compuestos de la Fórmula I, que tienen sistemas de
25 anillo *cis*-fusionados.

En una modalidad la invención se relaciona con compuestos de la Fórmula I, para los que $n = 0$. En otra modalidad la invención se relaciona con compuestos de la Fórmula I, para los que $n = 1$.

- 5 En modalidades separadas de la invención, el compuesto se selecciona de uno de los compuestos específicos descritos de la Sección de Experimentos.

En una modalidad particular, la invención se relaciona con compuestos de la Fórmula I en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, alilo, y propargilo. En otra modalidad, la invención se relaciona con compuestos de la Fórmula I en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste de *ciclo*-propilo, *ciclo*-butilo, e hidroxietilo.

En una modalidad específica, la invención se relaciona con compuestos de la Fórmula I en donde $n=1$, y que se caracterizan adicionalmente por ser (4aR,10aR)-enantiómero sustancialmente puro.

La invención adicionalmente se relaciona con compuestos de la Fórmula I en donde R_1 y R_2 son ambos hidrógeno y R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y *n*-propilo.

La invención también se relaciona con compuestos de la Fórmula I en donde R_1 y R_2 se fusionan y forman un grupo metileno (CH_2), y R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y *n*-propilo, tal como metilo y *n*-propilo.

En modalidades separadas de la invención, el compuesto se selecciona de uno de los siguientes compuestos específicos:

trans-1-metil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5,6-diol

cis-1-metil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5,6-diol

trans-1-n-propil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5,6-diol

5 *cis*-1-n-propil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5,6-diol

(4aR, 10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

(4aS, 10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

(4aR, 10aR)-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

(4aS, 10aS)-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

10 (4aR, 10aR)-1-etil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

(4aS, 10aS)-1-etil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

(4aR, 10aR)-1-n-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

(4aS, 10aS)-1-n-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

(4aR, 10aR)-1-(2-hidroxietil)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-

15 diol

(4aR, 10aR)-1-alil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

(4aR, 10aR)-1-prop-2-inil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

(4aR, 10aR)-1-*ciclo*-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

(4aR, 10aR)-1-*ciclo*-butil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol

20 (6aR, 10aR)-6, 6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno

(6aR, 10aR)-7-metil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-azaciclopenta[a]antraceno

(6aR, 10aR)-7-etil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]

25 antraceno

(6aR, 10aR)-7-n-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a] antraceno

Éster de (4aR,10aR)-7-acetoxi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g] quinolin-6-ilo de ácido acético

Éster de (4aS,10aS)-7-acetoxi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g] quinolin-6-ilo de ácido acético

5 Éster de (4aR, 10aR)-7-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6-ilo de ácido 2,2-Dimetilpropionico

Éster de (4aS,10aS)-6-acetoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g] quinolin-7-ilo de ácido acético

10 Éster de (4aS,10aS)-6-acetoxi-1-etil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g] quinolin-7-ilo de ácido acético

Éster de (4aR, 10aR)-7-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1-n-propil-1,2,3,4,4a,5, 10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6-ilo de ácido 2,2-Dimetilpropionico

o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los mismos

15

En otro aspecto la presente invención se relaciona con compuestos radioetiquetados de la Fórmula I y el uso de los mismos en varios ensayos biológicos tales como los estudios PET, estudios de unión *in vivo* y ensayos *in vitro*.

20

En un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, como un medicamento.

25 El compuesto de la Fórmula I, como la base libre, o como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, o como una composición farmacéutica, se puede administrar en cualquier forma adecuada por el ejemplo oralmente, bucalmente,

sublingualmente, no oralmente o parenteralmente, y el compuesto se puede presentar en cualquier forma para tal administración, por el ejemplo oralmente en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, soluciones o dispersiones, no oralmente en la forma de parchas transdérmicos o parenteralmente en la forma de dispersiones o soluciones para inyección. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I se administra en la forma de una entidad farmacéutica sólida adecuada como un comprimido o una cápsula.

Los compuestos de la Fórmula I forman sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables con un amplia variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales también son parte de esta invención.

Se forma una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula I a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable como es bien conocido en la técnica. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en Journal of Pharmaceutical Science, 66,2-19 (1977) y que son conocidos por la persona experta. Los ácidos inorgánicos típicos utilizados para formar dichas sales incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico, y similares. También se pueden utilizar las sales derivadas de los ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos e hidroxialcandioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, isobutirato, fenilbutirato, α -hidroxibutirato, butino-1,4-dicarboxilato, hexino-1,4-dicarboxilato, caprato,



caprilato, cinamato, citrato, formato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, oxalato, ftalato, tereftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato, bencenosulfonato, p-
5 bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, etilsulfonato, 2-
hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1,5-sulfonato, p-toluenosulfonato, xilenosulfonato, tartrato, y similares.

También se conocen bien los métodos para la preparación de preparaciones
10 farmacéuticas sólidas en la técnica. Se pueden preparar los comprimidos al
mezclar el ingrediente activo con adyuvantes ordinarios, rellenos y diluyentes y,
comprimir posteriormente la mezcla en una máquina para formar comprimidos
conveniente. Ejemplos de adyuvantes, rellenos y diluyentes comprenden celulosa
microcristalina, almidón de maíz, almidón de papa, lactosa, manitol, sorbitol, talco,
15 estearato magnésico, gelatina, lactosa, gomas, y similares. También se puede
utilizar cualquier otro adyuvante o aditivo tal como colorante, aromas,
conservantes, etc, que proporcionan que ellos sean compatibles con los
ingredientes activos.

20 En particular, se pueden preparar las formulaciones de comprimido de acuerdo
con la invención mediante compresión directa de un compuesto de Fórmula I en
mezcla con los adyuvantes convencionales o diluyentes. Alternativamente, se
puede utilizar un granulado húmedo o granulado fundido de un compuesto de
Fórmula I, opcionalmente, en mezcla con los adyuvantes convencionales o de
25 diluyente, para la compresión de los comprimidos.

Se puede preparar soluciones de un compuesto de la Fórmula I para inyección al disolver el ingrediente activo y aditivos posibles en una parte del disolvente para inyección, preferiblemente agua estéril, ajustar la solución al volumen deseado, la esterilización de la solución y el relleno en ampollas adecuado o viales. Se puede

5 agregar cualquier aditivo convencional adecuado utilizado en la técnica, tal como los agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, agentes solubilizantes, etc. Alternativamente, el ingrediente activo, por el ejemplo como la base libre se puede disolver en un aceite digerible o no digerible, las mezclas del mismo o similares, para preparar una formulación de depósito intramuscular capaz de liberar el

10 ingrediente activo durante un período prolongado de tiempo.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I a ser utilizadas en las aplicaciones transdérmicas, tales como parches transdérmicos, pueden contener opcionalmente activadores de permeabilidad para facilitar el paso del

15 ingrediente activo a través de la piel.

En otro aspecto, la invención se relaciona a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o

20 más portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad específica de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal de adición de ácido farmacéuticamente

25 aceptable del mismo, en donde R_1 y R_2 son hidrógeno y R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y de n-propilo para la administración

no oral, como administración transdérmica, nasal, bucal, intramuscular o subcutánea.

En un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un compuesto de la
5 Fórmula I o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

10 En un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de sicosis, impotencia, falla renal, falla cardíaca o hipertensión.

15 En otro aspecto la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de deterioro cognitivo en un mamífero.

20 En todavía un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de síndrome de piernas inquietas (RLS) o trastorno del movimiento periódico de extremidades (PLMD).

25

En un aspecto diferente la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo,

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de movimiento, pobreza de movimiento, trastornos discinéticos, trastornos de marcha o temblor de intención en un mamífero.

- 5 En un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

- 10 En un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de sicosis, impotencia, falla renal, falla cardíaca o hipertensión.

- En otro aspecto la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I,
15 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de deterioro cognitivo en un mamífero.

- En todavía un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del
20 mismo, para el tratamiento de síndrome de piernas inquietas (RLS) o trastorno del movimiento periódico de extremidades (PLMD).

- En un aspecto diferente la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo,
25 para el tratamiento de trastornos de movimiento, pobreza de movimiento, trastornos discinéticos, trastornos de marcha o temblor de intención en un mamífero.

En aspectos separados la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de medicamentos, que están destinados para la administración oral, o para administración no oral.

La invención también proporciona un método para tratar un mamífero que sufre de un trastorno neurodegenerativo tal como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto la invención también proporciona un método para tratar un mamífero que sufre de sicosis, impotencia, falla renal, falla cardíaca o hipertensión, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional la invención proporciona un método para tratar un mamífero que sufre de un deterioro cognitivo, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se relaciona con un método para tratar un mamífero que sufre de síndrome de piernas inquietas (RLS) o trastorno del movimiento periódico de extremidades (PLMD), que comprende administrar al mamífero una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de este.

La invención también se relaciona en un aspecto separado con un método para
5 tratar un mamífero que sufre de trastornos de movimiento, pobreza de movimiento, trastornos discinéticos, trastornos de marcha o temblor de intención que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

En una modalidad específica de la invención el mamífero es un sujeto humano La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, se calcula como la dosis diaria del compuesto de la Fórmula (I) anterior como la base libre, está adecuadamente entre 0.01 y 125 mg/día, más adecuado entre 0.05 y 100
15 mg/día, por el ejemplo preferiblemente entre 0.1 y 50 mg/día.

En una modalidad específica la dosis diaria del compuesto de la Fórmula I está entre 1 y 10 mg/día.

20 En otra modalidad la dosis diaria del compuesto de la Fórmula I es menor de aproximadamente 1 mg/día.

En una modalidad separada la dosis diaria del compuesto de la Fórmula I es aproximadamente 0.1 mg/día.

25

En una modalidad adicional la invención proporciona una formulación oral que comprende de 0.001 mg a 125 mg de un compuesto de la Fórmula I.

En una modalidad adicional la invención proporciona una formulación oral que comprende de 0.001 mg a 0.1 mg de un compuesto de la Fórmula I.

- 5 En una modalidad adicional la invención proporciona una formulación oral que comprende de 0.01 mg a 1 mg de un compuesto de la Fórmula I.

En una modalidad adicional la invención proporciona una formulación oral que comprende de 0.1 mg a 10 mg de un compuesto de la Fórmula I.

10

Figuras

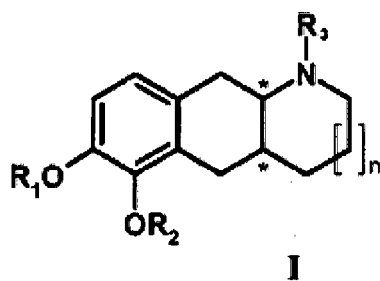
Figura 1: Curva de respuesta de dosis para la estimulación dependiente de concentración de la liberación de Ca^{2+} mediante la dopamina en las células CHO-

- 15 Gal 6 transfectadas hD5.

Figura 2: Estructura de cristal del ejemplo **2d2**. Se determina la configuración absoluta mediante la dispersión anómala del átomo de bromo 'pesado'.

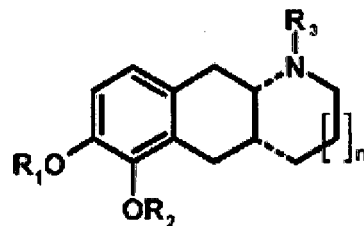
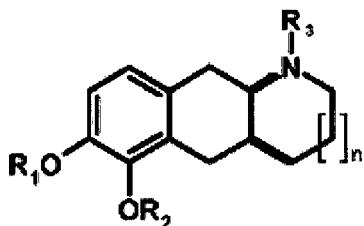
20 Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos de la presente invención contienen dos centros quirales (denotados con * en la fórmula de adelante)

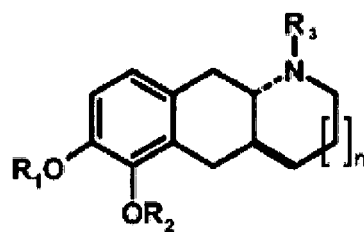
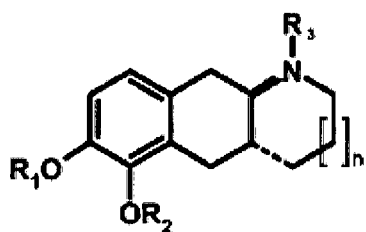


Los compuestos de la invención por lo tanto pueden existir en dos diferentes formas diastereoméricas, los *cis*- y *trans*- isómeros, tales formas caen bajo el

5 alcance de la presente invención.

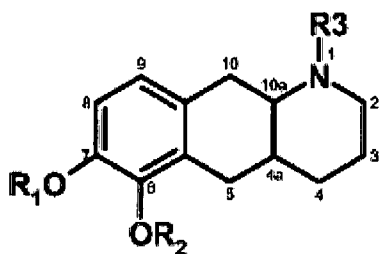
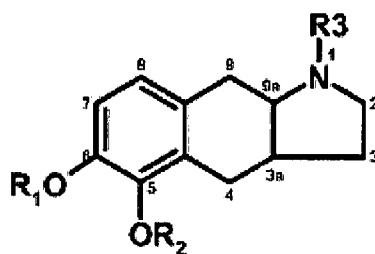


Formas *cis* de los compuestos de Fórmula I



Formas *trans* los compuestos de Fórmula I

15 Los átomos en el anillo de los compuestos de la invención se numeran como sigue:

Fórmula I, $n = 1$ Fórmula I, $n = 0$

Las formas diastereoméricas adicionalmente comprenden dos formas enantioméricas cada, cual significa que los compuestos de la Fórmula I en general existen como los enantiómeros individuales (*R,R*), (*R,S*), (*S,S*) y (*S,R*).

Se han encontrado que los compuestos de la Fórmula I que se comportan como los análogos de Apomorfina oralmente activos, que los hace potencialmente útiles en relación con el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades/trastornos, que responden favorablemente a un recambio dopaminérgico incrementado.

Una modalidad específica de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de este para mejorar la cognición en un mamífero en una condición de deterioro cognitivo en donde la afección se asocia con esquizofrenia. En otra modalidad de la invención la afección se asocia con enfermedad de Parkinson. En otra modalidad de la invención la afección se asocia con demencia, tal como demencia por SIDA. En otra modalidad de la invención la afección se asocia con un trastorno de ansiedad. En otra modalidad de la invención la afección se asocia con deterioro de la memoria asociada con la edad. En otra modalidad de la invención la afección se asocia con depresión, que incluye depresión mayor, en particular en los ancianos. En otra modalidad de la invención la afección se asocia

con el uso de benzodiazepinas. En otra modalidad de la invención la afección se asocia con el uso de antidepresivos tricíclicos. En otra modalidad de la invención la afección se asocia con enfermedad de Alzheimer. En otra modalidad de la invención la afección se asocia con trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD). En otra modalidad de la invención la afección se asocia con trastorno de tensión post-traumática (PTSD).

En una modalidad adicional la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de este para el tratamiento de discinesias en un mamífero.

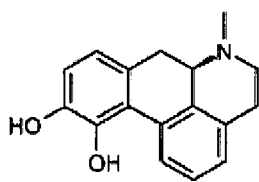
En otra modalidad la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de este para el tratamiento de un mamífero que sufre de depresión, tal como depresión mayor, trastorno bipolar o ansiedad.

De acuerdo con la presente invención se ha encontrado una diferencia neurofarmacológica interesante entre los dos enantiómeros *trans* de catecolaminas no derivadas de la Fórmula I (R_1 y $R_2 = H$), que se han preparado en formas enantioméricamente puras mediante un proceso invención actual. Se ha demostrado así que los enantiómeros (4aR,10aR) son potentes, agonistas D1/D2 duales con valores $EC_{50} < 200$ nM [ver la Sección de Experimentos para una descripción de los ensayos *in vitro* utilizados], mientras que los (4aS,10aS) antípodos son agonistas D1 mucho menos potentes, y solo exhiben agonismo D2 moderadamente fuerte.

Algunos de los enantiómeros (4aR,10aR) de los compuestos de la Fórmula I se han probado adicionalmente para afinidad D5 y han demostrado ser agonistas D5 muy potentes con valores $EC_{50} < 10$ nM.

- 5 Los compuestos racémicos de la Fórmula I para los que $n = 1$, R_1 y R_2 = hidrógeno y R_3 = hidrógeno, metilo, etilo y *n*-propil se han descrito previamente [ver por el ejemplo Cannon, Lee, Beres, Goldman; J. Heterocycl. Chem., 17, 1633 (1980)], y se ha discutido su actividad dopaminérgica [ver por el ejemplo Bradbury, Costall, Naylor; Neuropharmacology 23(9), 1025 (1984); Bradbury, Cannon, Costall, Naylor; Eur. J. Pharmacol. 105(1-2), 33 (1984)]. El compuesto racémico de la
- 10 Fórmula I para los que $n = 1$, R_1 y R_2 = hidrógeno y R_3 = etilo se ha reportado para estimular ambos receptores D1 y D2 [Itoh, Goldman, Kebabian; Eur. J. Pharmacol., 108 (1), 99 (1985)]. Sin embargo, ninguno de estos documentos de la técnica antecedente discute la enantioselectividad de los compuestos de la
- 15 Fórmula I, o las diferentes selectividades obtenidas *in vitro* vs. *in vivo*.

Como se mencionó previamente, el compuesto Apomorfina se utiliza en la actualidad clínicamente en terapia PD. La Apomorfina es un agonista similar a D1/similar a D2:



Apomorfina

Cuando se prueban los compuestos de la invención *in vitro* e *in vivo* para su efecto sobre los receptores D1 y D2, su perfil farmacológico es muy diferente de aquel de Apomorfina (ver Sección Experimental para más detalles)

Se ha demostrado que la proporción de selectividad D1/D2 de las catecolaminas no derivadas de la Fórmula I (R_1 y $R_2 = H$) cambia drásticamente cuando se comparan *in vitro* con mediciones *in vivo*. En los ensayos *in vitro*, estos compuestos son significativamente más potentes en los receptores D2 que en los receptores D1 (típicamente con una proporción de ~ 100). Sin embargo, la proporción *in vivo* se recambia hacia una selectividad de 2-10 veces. Así, es evidente que una extrapolación de los datos *in vitro* a la situación *in vivo* no se puede hacer para los compuestos de la invención.

10 Como se mencionó previamente, la información actualmente disponible apoya la hipótesis de que un agonista similar a D1 (ya sea selectivo, sea para el subtipo o un agonista D1/D5 mezclado) podría tener importantes aplicaciones en el tratamiento de deterioro cognitivo en, por el ejemplo la psicosis, PD, y la enfermedad de Alzheimer (AD), y la enfermedad de Huntington. Este también sería el caso también para los agonistas D1/D2 de doble acción, tales como los compuestos de Fórmula I.

En una modalidad particular, la invención por lo tanto se relaciona con enantiómeros (4aR,10aR) sustancialmente puros de los compuestos de la Fórmula I en donde $n=1$, R_1 y R_2 son ambos hidrógeno y R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, alilo, y propargilo.

En otra modalidad, la invención se relaciona con enantiómeros (4aR,10aR) sustancialmente puros de los compuestos de la Fórmula I en donde $n=1$, R_1 y R_2 son ambos hidrógeno y R_3 es *n*-propilo.

En otra modalidad, la invención se relaciona con enantiómeros (4aR,10aR) sustancialmente puros de los compuestos de la Fórmula I en donde $n=1$, R_1 y R_2 son ambos hidrógeno y R_3 es metilo.

- 5 En una modalidad separada, la invención se relaciona con enantiómeros (4aR,10aR) sustancialmente puros de los compuestos de la Fórmula I en donde $n=1$.

- 10 La invención también se relaciona compuestos de Fórmula I para ser utilizados como ligandos de PET o como intermedios de los mismos. La radio etiqueta deseada se puede introducir por el uso de precursores radiomarcados, que incluyen precursores etiquetados ^{11}C tales como yoduro de metilo [^{11}C], [^{11}C] triflato de metilo [^{11}C], etc. Los compuestos también se pueden etiquetar con ^3H , o ^{18}F . En una modalidad específica de la invención proporciona por lo tanto un
- 15 compuesto radioetiquetado de la Fórmula I en el que la radioetiqueta se selecciona de ^{11}C , ^3H , ^{18}F o ^{123}I .

Los compuestos radioetiquetados de Fórmula I donde R_1 y R_2 son ambos hidrógeno son especialmente preferidos como radioligandos.

20

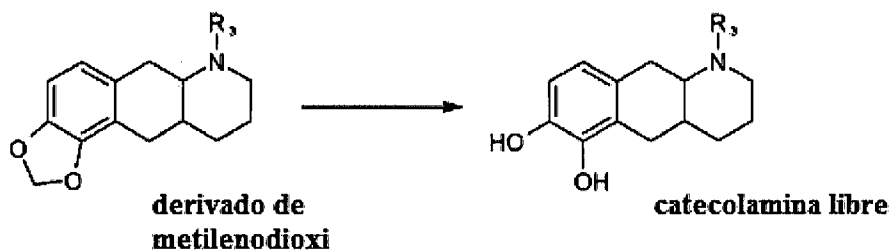
En una modalidad específica, la invención se refiere a un compuesto radiactivo de Fórmula I en donde $n = 1$, R_1 y R_2 son hidrógeno y R_3 es de 3- (^{18}F) -fluoropropilo o 2- (^{18}F) -fluoroetilo.

- 25 Otra modalidad se relaciona con la base libre de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, y los usos descritos aquí, en donde el compuesto de Fórmula I tiene un exceso de *trans*-

diastereoméricos de por lo menos el 10% (10% de *trans*-diastereoméricos significa que la proporción de los *trans* a los *cis* -diastereoisómero es 55:45 en la mezcla en cuestión), por lo menos 25%, por lo menos el 50%, por lo menos el 70%, por lo menos el 80%, por lo menos el 90%, por lo menos el 95%, por lo menos el 97%,
5 preferiblemente por lo menos el 98%.

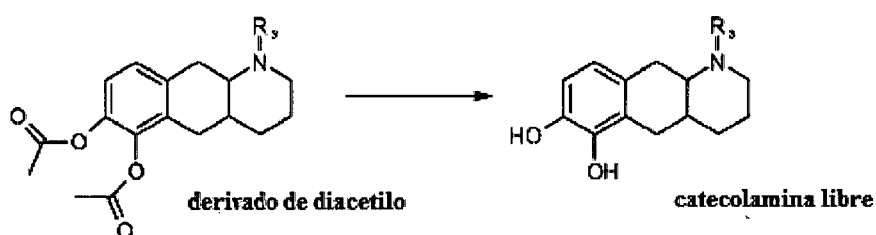
Una modalidad adicional se relaciona con la base libre de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, y los usos descritos aquí, en el que el compuesto de fórmula I tiene un exceso
10 enantiomérico de por lo menos el 10% (por ejemplo, exceso enantiomérico de 10% de un compuesto de fórmula I que tiene configuración (4aR, 10aR) significa que la proporción entre los enantiómeros (4aR, 10aR) y (4aS, 10aS) es 55:45 en la mezcla en cuestión), por lo menos el 25%, por lo menos el 50%, por lo menos el 70%, por lo menos el 80%, por lo menos el 90%, por lo menos el 95%, por lo
15 menos el 97%, preferiblemente por lo menos el 98%.

En otro aspecto la presente invención comprende compuestos de la Fórmula I en donde se enmascara el grupo funcional catecol como un derivado de profármaco de metilenodioxi (MDO), que se puede dividir *in vivo* (lo más probable por
20 metabolismo *in vivo*) para generar las catecolaminas activas (ejemplificadas adelante para n = 1):



La invención también se relaciona con los compuestos de Fórmula I en donde R_1 y R_2 se funden y forman un grupo (CH_2) metileno.

- 5 En otro aspecto la presente invención también comprende tales compuestos de Fórmula I en donde se enmascara el grupo funcional catecol como un derivado de diéster que también se puede dividir *in vivo* para generar las catecolaminas activas (ejemplificadas adelante $n = 1$, y R_1 y $R_2 =$ acetilo):



La presente invención adicionalmente comprende derivados de diéster no simétricos de los compuestos de la Fórmula I, en donde R_1 y R_2 son dos sustituyentes diferentes. La presente invención también comprende compuestos

15 en donde R_1 y R_2 se fusionan y forman un grupo carbonilo ($C=O$), tal que se produce un diéster cíclico (un carbonato).

La invención adicionalmente se relaciona con *trans*-diastereoisómeros sustancialmente puros de los compuestos de la Fórmula I en donde $n=0$, R_1 y R_2

20 se fusionan y forman un grupo metileno (CH_2), y R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo, etilo, *n*-propilo.

La invención también se relaciona con enantiómeros (4aR,10aR) sustancialmente puros de los compuestos de la Fórmula I en donde $n=1$, R_1 y R_2 se fusionan y

forman un grupo metileno (CH_2), y R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y *n*-propilo.

En modalidades separadas la invención se relaciona con compuestos de la
5 Fórmula I en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y *n*-propilo y por lo menos uno de R_1 y R_2 es alcanilo C_{1-6} , o por lo menos uno de R_1 y R_2 es benzoilo, o por lo menos uno de R_1 y R_2 es fenilacetilo.

La invención adicionalmente se relaciona con *trans*-diastereoisómeros
10 sustancialmente puros de la Fórmula I en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y *n*-propilo y por lo menos uno de R_1 y R_2 es alcanilo C_{1-6} tal como pivaloilo, o por lo menos uno de R_1 y R_2 es benzoilo, o por lo menos uno de R_1 y R_2 es fenilacetilo.

15 La invención también se relaciona con enantiómeros (4aR,10aR) sustancialmente puros de la Fórmula I en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y *n*-propilo y por lo menos uno de R_1 y R_2 es alcanilo C_{1-6} tal como pivaloilo, o por lo menos uno de R_1 y R_2 es benzoilo, o por lo menos uno de R_1 y R_2 es fenilacetilo.

20

En el presente contexto, en particular para los usos farmacéuticos, se entiende que cuando se especifica el compuesto de la Fórmula (I) por ser sustancialmente enantioméricamente o diastereoméricamente puro, entonces el compuesto es relativa y estequiométricamente puro, preferiblemente el exceso enantiomérico o
25 diastereomérico es por lo menos 60%, por lo menos 70%, y más preferiblemente por lo menos 80% (80% de exceso enantiomérico significa que la proporción de

por el ejemplo (4aR,10aR) a (4aS,10aS) es 90:10 en la mezcla en cuestión), por lo menos 90%, por lo menos 96%, o preferiblemente por lo menos 98%.

Sección Experimental

5

Métodos Generales

Se obtienen datos LC/MS analíticos en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con fotoionización de presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Se determina la pureza mediante integración de las trazas UV (254 nm) y ELSD. Los instrumentos MS son de PEsSciex (API), equipado con fuente APPI y operado en modo de ión positivo. Los tiempos de retención en la traza UV (RT) se expresan en min. Se hacen los disolventes A de 0.05% de TFA en agua, mientras que se hace el disolvente B de 0.035% de TFA y 5% de agua en acetonitrilo. Se han utilizado varios métodos diferentes:

Método 14: sistema API 150EX y Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: C-18 4.6x30mm, 3.5µm (Symmetry, Waters). Temperatura de columna: ta. Gradiente: fase inversa con apareamiento de iones. Flujo: 2mL/min. Volumen de inyección: 10 micro-L. Gradiente: 10% B en A a 100% B durante 4 min luego 10% B en A durante 1 min. Tiempo de serie total: 5 min.

Método 17: sistema API 150EX y Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: C- 18 4.6x30mm, 4µm (Phenomenex Synergi Hidro). Temperatura: ta. Gradiente: fase inversa con apareamiento de iones. Flujo: 2mL/min. Volumen de inyección: 10 micro-L. Gradiente: 2% B en A a 100% B durante 4 min luego 10% B en A durante 1 min. Tiempo de serie total: 5 min.

Método 25: sistema API 150EX y Shimadzu LCIOAD/SLC-10A LC. Columna: dC-18 4.6x30mm, 3µm (Atlantis, Waters). Temperatura de columna: 40° C. Gradiente: fase inversa con apareamiento de iones. Flujo: 3.3 mL/min. Volumen de inyección: 15 micro-L. Gradiente: 2% B en A a 100% B durante 2.4 min luego 2% B en A durante 0.4 min. Tiempo de serie total: 2.8 min.

Método 101: sistema API 150EX y Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: C- 18 4.6x30mm, 3.5µm (Symmetry, Waters). Temperatura de columna: 60° C. Gradiente, fase inversa con apareamiento de iones. Flujo: 3.3 mL/min. Volumen de inyección: 15 micro-L. Gradiente: 10% B en A a 100% B durante 2.4 min luego 10% B en A durante 0.4 min. Tiempo de serie total: 2.8 min.

Método 102: sistema API 150EX y Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: dC-18 4.6x30mm, 3µm (Atlantis, Aguas). Temperatura de columna: 40° C. Gradiente, fase inversa con apareamiento de iones. Flujo: 3.3 mL/min. Volumen de inyección: 15 micro-L. Gradiente: 2% B en A a 100% B durante 2.4 min luego 2% B en A durante 0.4 min. Tiempo de serie total: 2.8 min.

Método 111: sistema API 150EX y Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: C- 18 4.6x30mm, 3.5µm (Symmetry, Waters). Temperatura de columna: 60° C. Gradiente, fase inversa con apareamiento de iones. Flujo: 3.3 mL/min. Volumen de inyección: 10 micro-L (1 micro-L inyectado en la columna). Gradiente: 10% B en A a 100% B durante 2.4 min luego 10% B en A durante 0.4 min. Tiempo de serie total: 2.8 min.

Método 314: sistema API 150EX y Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: C-18 4.6 x 30mm, 3.5 μ m (Symmetry, Waters). Temperatura de columna: ta. Flujo 2 mL/min. Volumen de inyección: 10 micro-L. Gradiente: 10% B en A durante 4 min luego 100% B durante 0.1 min luego 10% B para A en 0.9 min. Tiempo de serie total: 5.0 min.

Método 23 SUN: sistema API 150EX y Shimadzu LC8/SLC-10A LC. Columna: C-18 4.6x30mm, 3.5 μ m (Sunfire, Aguas). Temperatura de columna: 40° C. Gradiente, fase inversa con apareamiento de iones. Flujo: 3.3 mL/min. Volumen de inyección: 15 micro-L. Gradiente: 10% B en A a 100% B durante 2.4 min luego 10% B en A durante 0.4 min. Tiempo de serie total: 2.8 min.

Se desarrolla purificación LC/MS preparativa en el mismo instrumento con ionización química de presión atmosférica. Columna: 50 x 20 mm YMC ODS-A con 5 μ m tamaño de partícula. Método: elución de gradiente lineal con 80% A a 100% B en 7 min y con un índice de flujo de 22.7 mL/min. Se desarrolla la recolección de la fracción al dividir la detección de flujo MS.

Hidrogenación se desarrollan reacciones utilizando un agitador Parr estándar o un instrumento Endavour de Argonaut. En todos los casos, se utiliza presión baja (1-5 bar de presión de hidrógeno).

El término "cromatografía de gel de sílice (EtOAc/heptano)" tiene el siguiente significado: El compuesto a ser purificado, se disuelve usualmente en una pequeña cantidad de DCM y se carga en una columna precargada con gel de sílice y se eluye utilizando una mezcla de EtOAc y heptano, ya sea en una forma isocrática o con un gradiente tal como 0-100% de EtOAc en heptano. Un ejemplo

de una columna cargada con gel de sílice utilizado es "ISOLUTE SPE COLUMNS" [por ejemplo, 20 g de FLASH Si 70 ml de International sorbent technology]. Alternativamente, se desarrollan purificaciones cromatografías manuales clásicas utilizando el gel de sílice [por ejemplo, Machery-Nagel 60 M; malla de 0.04-0.063 mm, 230-400] con la identificación del compuesto mediante el análisis de TLC estándar desarrollado en placas de aluminio prereducidas con gel de sílice [por ejemplo, Merck 60 F₂₅₄]. Se visualizan los compuestos al iluminar utilizando una lámpara UV (254 nm) o por carbonización, después de caer en una solución de molibdato de amonio (6,25 g) y sulfato de cerio (IV) (2,5 g) en 10% de ácido sulfúrico acuoso (250 ml).

Se desarrollan reacciones aceleradas con microondas en frascos para reactor de microondas sellados. Se desarrollan los experimentos en un sintetizador Smith de Personal Chemistry.

El término "lío-filizado" se refiere al secado por congelamiento de un material utilizando un instrumento Christ Alpha 2-4 LSC de WWR International.

Los términos "se seca (Na₂SO₂)" y "se seca (Mg₂SO₄)" se refieren a la remoción del agua de las capas orgánicas mediante la adición de Na₂SO₄ o Mg₂SO₄ seco, respectivamente, seguido por agitación durante una cantidad adecuada de tiempo para asegurar un eficaz proceso de secado. Luego el sólido se remueve por filtración y el filtrado se concentra típicamente *in vacuo* (ver adelante).

El término "concentrado *in vacuo*" tiene el siguiente significado: se remueven los volátiles de la mezcla utilizando un rotavapor estándar a presión reducida. El término "secado *in vacuo* a 40° C" se refiere a la utilización de un horno de vacío

estándar calentado a 40° C conectado a una bomba de aceite. El término "secado *in vacuo*" se refiere a un proceso de secado en el que el material a ser secado se coloca en un matraz conectado directamente a una bomba de aceite por un período de tiempo suficiente para remover los componentes volátiles.

5

Se desarrollan determinaciones de estructura de cristal de rayos X como sigue. El cristal de los compuestos se enfría a 120 K utilizando un sistema enfriador de gas nitrógeno Cryostream. Se recolectan los datos en una difracción Siemens SMART Platform con un detector sensible de área CCD. Las estructuras se

10 resuelven por métodos directos y se refinan por matrices completas cuadradas contra F^2 de todos los datos. Los átomos de hidrógeno en las estructuras se pueden encontrar en los mapas de diferencia de densidad de electrones. Los átomos que no son hidrógeno se refinan anisotrópicamente. Todos los átomos de

hidrógeno están en posiciones calculadas utilizando un modelo de hallazgo con O-

15 H = 0.84, CH = 0.99-1.00, NH = 0.92-0.93 Å. Para todos los átomos de hidrógeno

se fijan los parámetros térmicos [$U(H) = 1,2 U$ para el átomo adjunto]. Los parámetros x Flack están en el rango de 0,0 (1) -0,05 (1), lo que indica que son correctas las estructuras absolutas. Los programas utilizados para la recolección de datos, reducción de datos y absorción son SMART, SAINT y SADABS [cf.

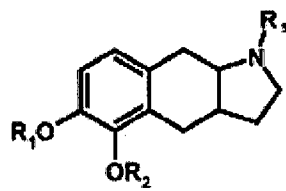
20 "SMART y SAINT, Area Detector Control and Integration Software", versión 5.054, Instrumentos analíticos de Rayos X Bruker Inc., Madison, USA. (1998), Sheldrick

"SADABS, Program for Empirical Correction of Area Detector Data", versión 2.03, de la Universidad de Gottingen, Alemania (2001)]. El programa SHELXTL [cf.

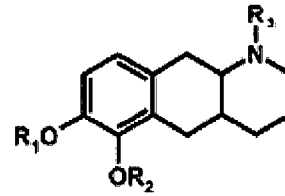
Sheldrick "SHELXTL, Structure Determination Programs", Version 6.12, Bruker

25 Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, USA (2001)] se utiliza para resolver las estructuras y los gráficos moleculares.

Métodos Sintéticos Generales para estructuras de Markush Ia y Ib.

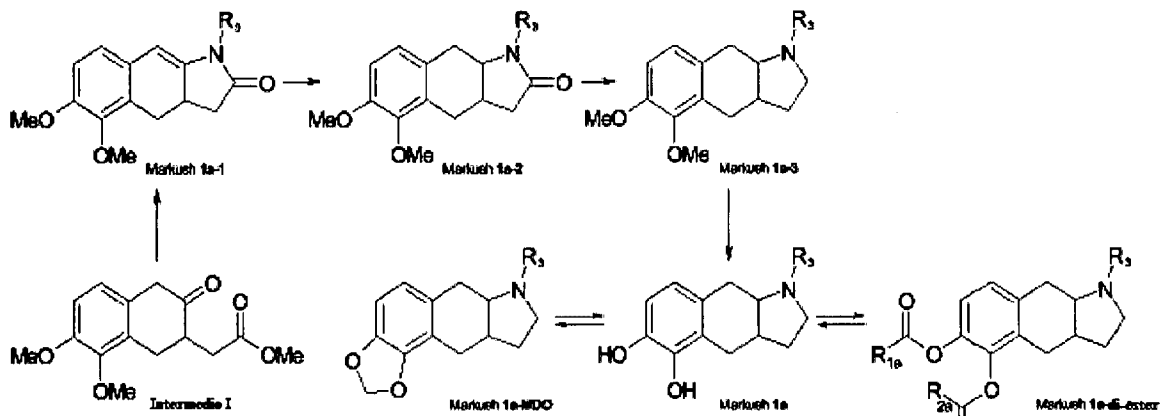


Markush Ia



Markush Ib

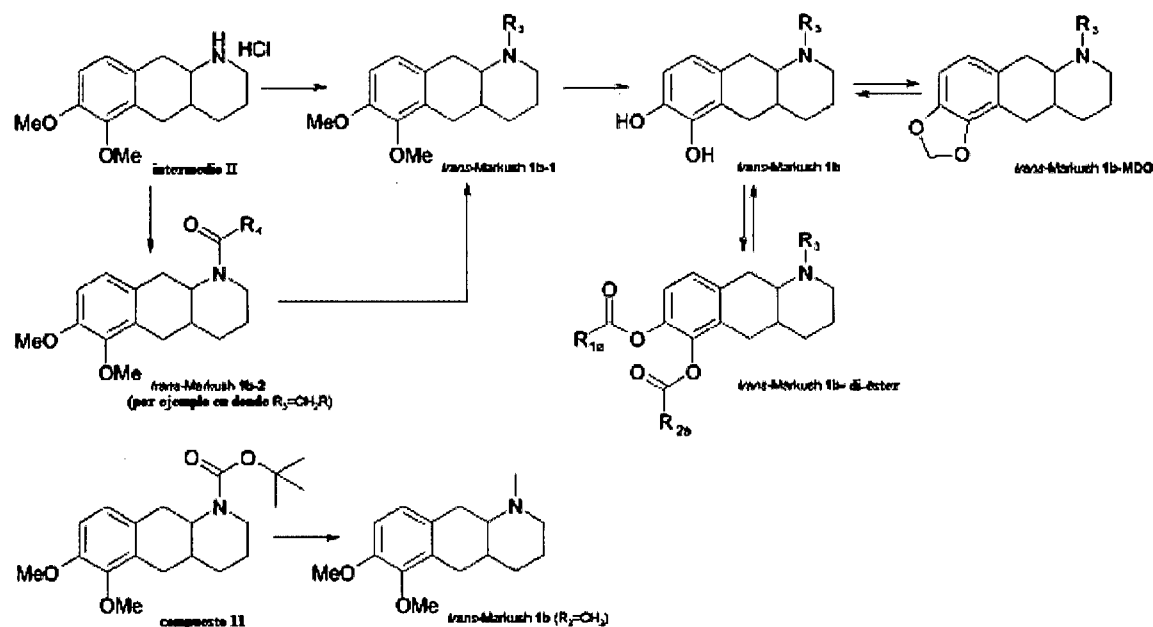
5 Estructura Markush Ia



Partiendo del intermedio I, cuya síntesis se describe aquí, la condensación con amina primaria R_3NH_2 da Markush **1a-1** en las condiciones aquí para la síntesis de compuesto **25** a partir del intermedio I. La reducción de Markush **1a-1** con LAH proporciona Markush **1a-2** por ejemplo, en las condiciones aquí para la síntesis de compuestos de **13** y **14**. Después de la separación de la mezcla *cis/trans*, se puede tratar el diastereómero con el 48% de HBr o de un reactivo relacionado para dividir los grupos metoxi para proporcionar Markush **1a** por ejemplo bajo las condiciones descritas aquí de la síntesis del ejemplo **1a1**. Además la reacción de Markush **1a** con CH_2ClBr o un reactivo relacionado con la presencia de la base para dar Markush **1a-MDO** por el ejemplo bajo las condiciones descritas aquí para la síntesis del ejemplo **3b1**. El Markush **1a-MDO** resultante se puede convertir de

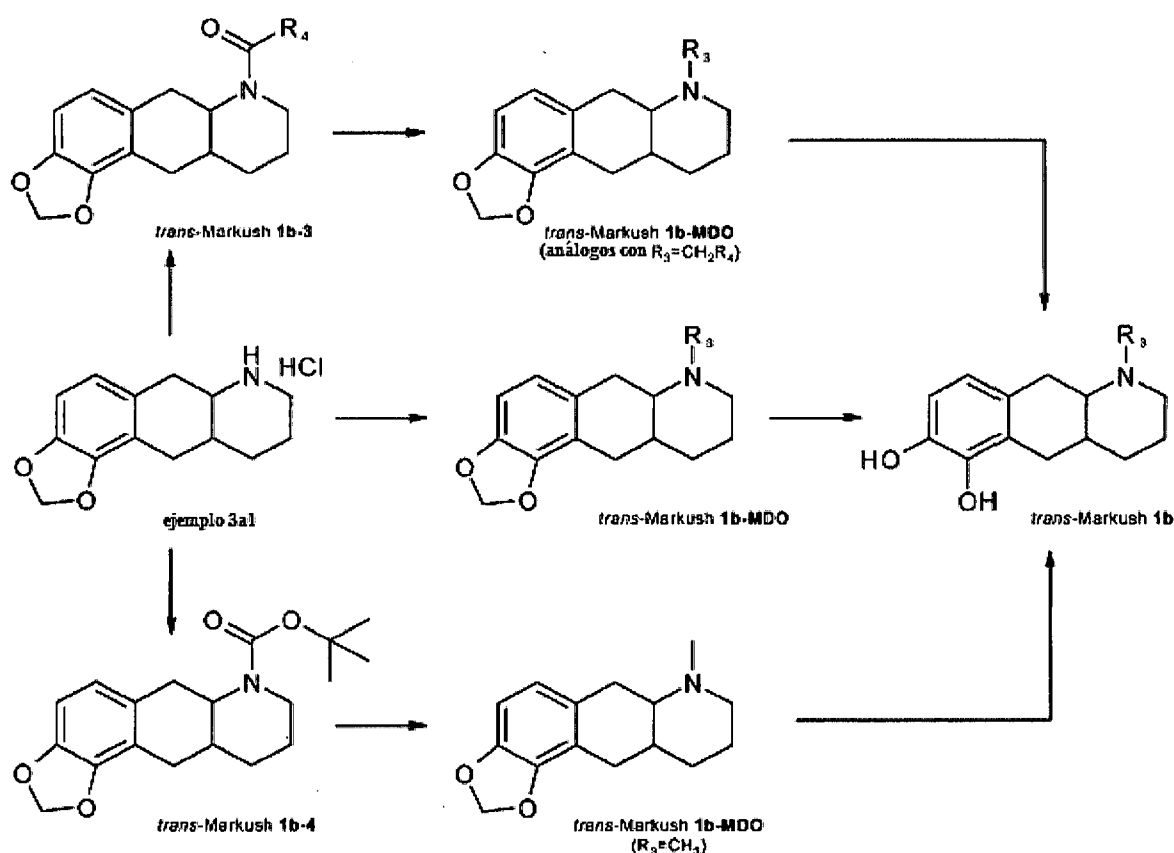
nuevo a Markush 1a mediante tratamiento con $\text{BCl}_3/(\text{n-butilo})_4\text{NI}$ o un reactivo relacionado. Se puede convertir Markush 1a en Markush 1a-di-éster por tratamiento con el cloruro de ácido apropiado en TFA para dar Markush 1a-di-éster, por el ejemplo como se describe aquí para la síntesis del ejemplo 4A1. Se puede hidrolizar este material puede ser hidrolizados a Markush 1a.

Estructura de Markush 1b



Partiendo del intermedio II *trans*-configurado, cuya síntesis se describe aquí (se puede preparar la serie de enantiómeros a partir de los intermedios III cuya síntesis también se describe aquí), la N-alkilación directa por el ejemplo bajo las condiciones descritas aquí para la conversión del intermedio II al ejemplo 2f1 o aminación reductora por el ejemplo bajo las condiciones descritas aquí para la conversión del intermedio II al ejemplo 2h1 se puede utilizar para obtener *trans*-Markush 1b-1. Se puede desproteger esta catecolamina enmascarada bajo condiciones estándar mediante tratamiento con 48% de HBr por el ejemplo bajo las condiciones descritas aquí de la síntesis del ejemplo 2c1, o mediante reacción

con BBr_3 por el ejemplo bajo las condiciones descritas aquí para la conversión del intermedio **II** al ejemplo **2g1** para dar *trans*-Markush **1b**. La reacción adicional con CH_2ClBr o un reactivo relacionado en la presencia de la base se puede aplicar para dar *trans*-Markush **1b-MDO** por el ejemplo bajo las condiciones descritas aquí para la síntesis del ejemplo **3B1**. El *trans*-Markush **1b-MDO** resultante se puede convertir de nuevo a *trans*-Markush **1b** mediante tratamiento con $\text{BCL}_3/(\text{n-butilo})_4\text{NI}$ o un reactivo relacionado. Una estrategia alternativa involucra la acilación del intermedio **II** a *trans*-Markush **1b2**, que se puede reducir a *trans*-Markush **1b-1** con LAH o un reactivo relacionado por el ejemplo bajo las condiciones descritas aquí de la síntesis del ejemplo **2e1** al objetivo *trans*-Markush **1b** y *trans*-Markush **1b-MDO** análogos en los cuales R_3 se puede definir como CH_2R . El tratamiento de *trans*-Markush **1b** con el cloruro de ácido apropiado en TFA se puede utilizar para preparar *trans*-Markush **1b-di-éster**, por el ejemplo se describe aquí para la síntesis del ejemplo **4a1**. Estos di-ésteres *trans*-Markush-**1b-di-éster** se puede hidrolizar a las catecolaminas progenitoras *trans*-Markush **1b**. Las moléculas de *trans*-Markush **1b** en las que $\text{R}_3 = \text{CH}_3$ se puede preparar a partir del compuesto **11** (utilizando su compuesto **11A** de enantiómeros puros y se puede utilizar el compuesto **11B** para los productos ópticamente preparados) mediante un tratamiento con LAH o un reactivo relacionado por el ejemplo bajo las condiciones descritas aquí de la síntesis del ejemplo **2b1**, posteriormente, el *trans*-Markush **1b-1** resultante se transforma a *trans*-Markush **1b**, *trans*-Markush **1b-MDO**, o *trans*-Markush **1b di-éster** como se ha descrito antes.



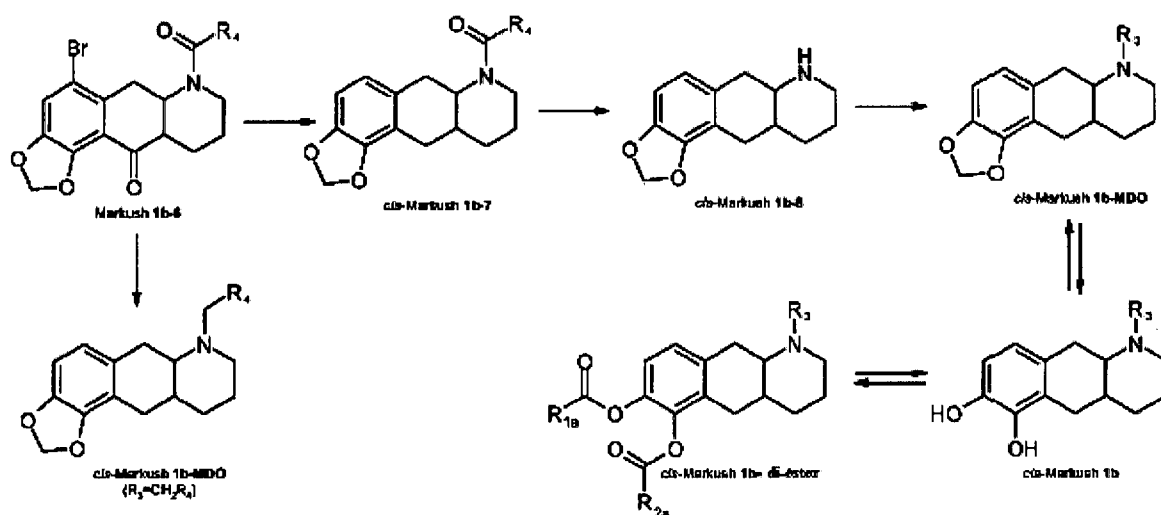
Partiendo del ejemplo **3a1** *trans*-configurado, cuya síntesis de intermedio II se describe aquí (se puede preparar la serie de enantiómeros a partir de los

5 intermedios III cuya de síntesis también se describe aquí), la directa N-alquilación por el ejemplo bajo las condiciones descritas aquí para la conversión del intermedio II al ejemplo **2f1** o aminación reductora por el ejemplo bajo las condiciones descritas aquí para la conversión del intermedio II al ejemplo **2h1** se puede utilizar para obtener *trans*-Markush **1b-MDO**. Una estrategia alternativa

10 involucra la acilación del ejemplo **3a1** a *trans*-Markush **1b-3**, que se puede reducir con LAH o un reactivo relacionado por el ejemplo bajo las condiciones descritas aquí para la conversión de intermedio II al ejemplo **2e1** al objetivo *trans*-Markush **1b-MDO** análogos en los cuales el R_3 se puede definir como CH_2R_4 . Adicionalmente el ejemplo **3a1** puede ser Boc-protectidos por el ejemplo bajo las

15 condiciones reportadas aquí para la síntesis del compuesto **8** para proporcionar *trans*-Markush **1b-4**, que se puede reducir con LAH o un reactivo relacionado con

el objetivo *trans*-Markush análogos en los cuales que $R_3 = \text{CH}_3$. Para *trans*-Markush el tratamiento con por el ejemplo $\text{BCl}_3/(\text{n-butilo})_4\text{NI}$ se pudeser utilizar para dar *trans*-Markush **1b**.

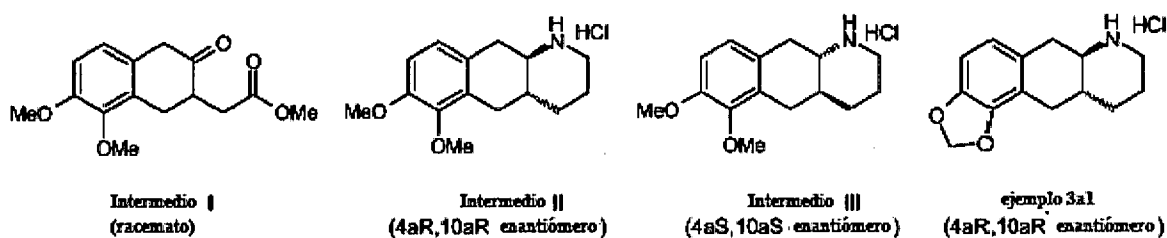


Partiendo de Markush **1b-6** (para una síntesis de tal un compuesto, ver la descripción de la síntesis de compuesto **25** aquí) el tratamiento con por el ejemplo Pd/C y el gas de hidrógeno se puede utilizar para obtener *cis*-Markush **1b-7**. La división del grupo amida puede producir *cis*-Markush **1b-8**. La N-alkilación directa por el ejemplo bajo las condiciones descritas aquí para la conversión del intermedio **II** al ejemplo **2f1** o aminación reductora por el ejemplo bajo las condiciones descritas aquí para la conversión del intermedio **II** al ejemplo **2h1** se puede utilizar para obtener *cis*-Markush **1b-MDO**. En cuanto a las *trans*-series descritas anteriormente, el tratamiento con por el ejemplo $\text{BCl}_3/(\text{n-butilo})_4\text{NI}$ se puede utilizar para dar *cis*-Markush **1b**, que se puede convertir nuevamente en *cis*-Markush **1b-MDO** por reacción con CH_2ClBr o un reactivo relacionado en la presencia de una base para dar *cis*-Markush **1b-MDO** por el ejemplo las condiciones descritas aquí para la síntesis del ejemplo **3b1**. El tratamiento de material *cis*-Markush **1b** con el cloruro de ácido apropiado en TFA se puede

utilizar para preparar *cis*-Markush **1b-di-éster** como se describe aquí para la síntesis del ejemplo **4a1**. Estas di-ésteres pueden ser hidrolizadas a las catecolaminas progenitoras *cis*-Markush **1b**. La reducción de *cis*-Markush **1b-8** se puede utilizar para preparar análogos de *cis*-Markush **1b-MDO** en el que R_3 se puede definir como CH_2R_4 como se describe aquí.

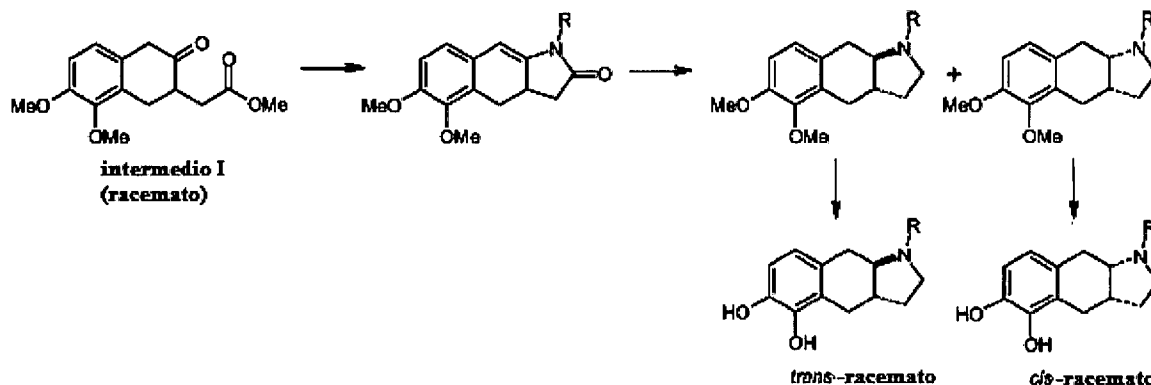
Intermedios útiles para la preparación de compuestos de la invención

Los intermedios siguientes son útiles en la preparación de los compuestos de la invención:



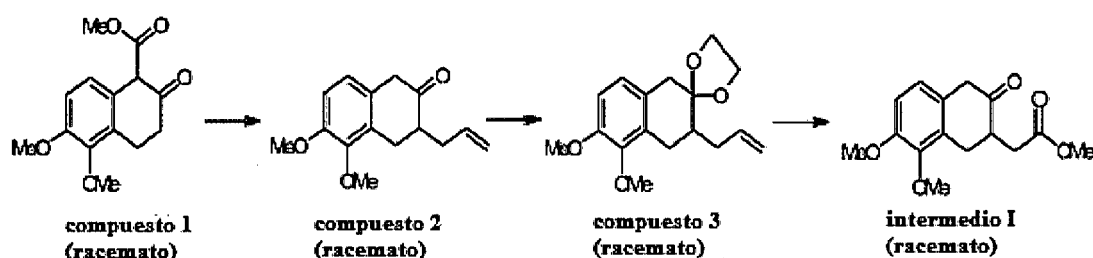
En las siguientes secciones generales se presentarán los métodos de síntesis para la preparación de los intermedios acompañados de ejemplos específicos.

Procedimiento General para la preparación de benzo[f]indol catecolaminas

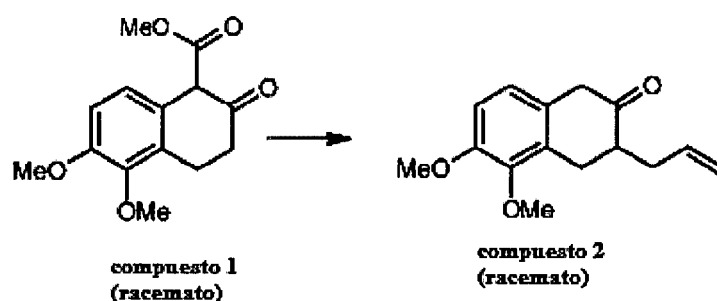


El intermedio I, cuya síntesis se describe aquí, se hace reaccionar con una amina primaria y la enamina-lactama resultante luego se reduce por alano y luego borohidruro de sodio. Esto produce una mezcla de las benzo[f] indol catecol aminas *cis/trans* protegidas. Se separan estos diastereómeros, por el ejemplo mediante cromatografía de gel de sílice [para un ejemplo de una síntesis estrechamente relacionada, ver: Lin, Haadsma-Svensson, Phillips, Lahti, McCall, Piercey, Schreur, von Voigtlander, Smith, Chidester; J. Med. Chem., 36(8), 1069 (1993)]. La catecolamina enmascarada se libera por el ejemplo mediante tratamiento con 48% de HBr o con BBr₃.

Preparación de Intermedio I



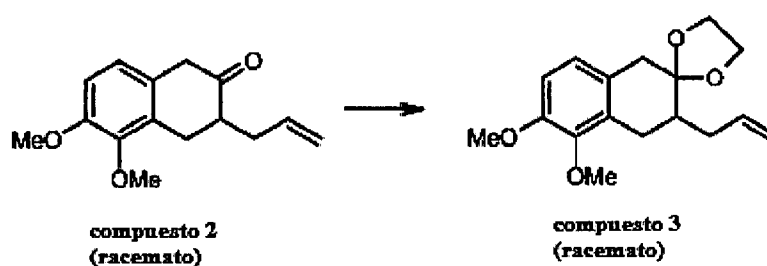
3-Alil-5,6-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona racémica (compuesto 2)



Una solución de éster de metilo de ácido 5,6-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-carboxílico racémico (6.60 g) [compuesto 1; preparado como se

describe en Taber, Neubert, Rheingold; J. Am. Chem. Soc, 124(42), 12416 (2002)] en THF (25 mL) se agrega en forma de gota a una solución de LDA (27 mL, 2M en THF/heptano/etilbenceno) en THF (125 mL) a 0° C. La solución se agita a 0° C durante 1.5h. Se agrega bromuro de alilo (3.44 mL) y la solución se agita a ta durante la noche. Se agregan Et₂O (300 mL) y HCl 1 M (300 mL) y se separan las capas. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo*. El aceite residual se disuelve en DMSO (25 mL) y agua (2.5 mL) y se agrega LiCl (1 g). La mezcla de reacción se agita a 150° C durante 0.5 h y luego se enfría a ta. Se agregan EtOAc (250 mL) y agua (250 mL) y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con EtOAc (125 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan (MgSO₄) y se concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar 2.55 g del compuesto 2 como un sólido blanco.

3'-Alil-5',6'-dimetoxi-3',4'-dihidro-1'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,2'-naftaleno] racémico (compuesto 3)

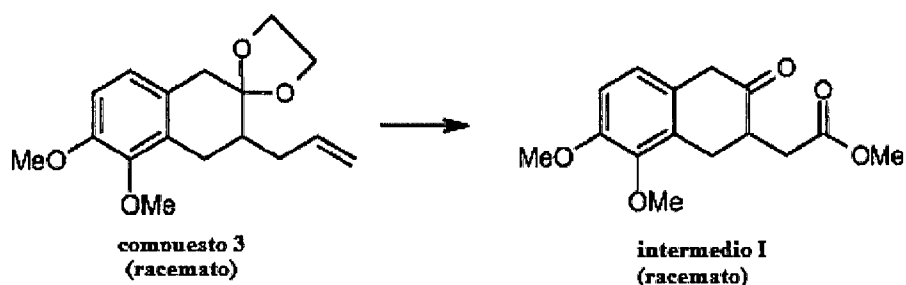
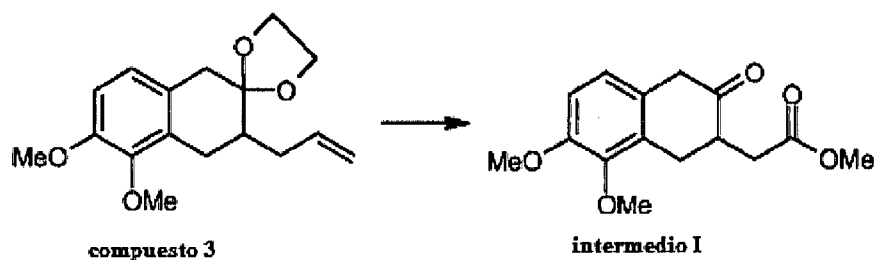


Se agregan CH(OCH₃)₃ (4.53 mL), etilenglicol (5.68 ml) y PTSA (20 mg) a una solución agitada del compuesto 2 (2.55 g) en DCM (45 mL). La solución se agita a ta durante 4.5h, y luego se apaga al agregar NaHCO₃ ac.. sat. (45 mL). La capa orgánica se lava con solución salina, se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo*. El

producto crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtO Ac/heptano) para dar 2.52 g del compuesto 3 como un aceite.

3-Alil-5,6-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona racémica (intermedio I)

5

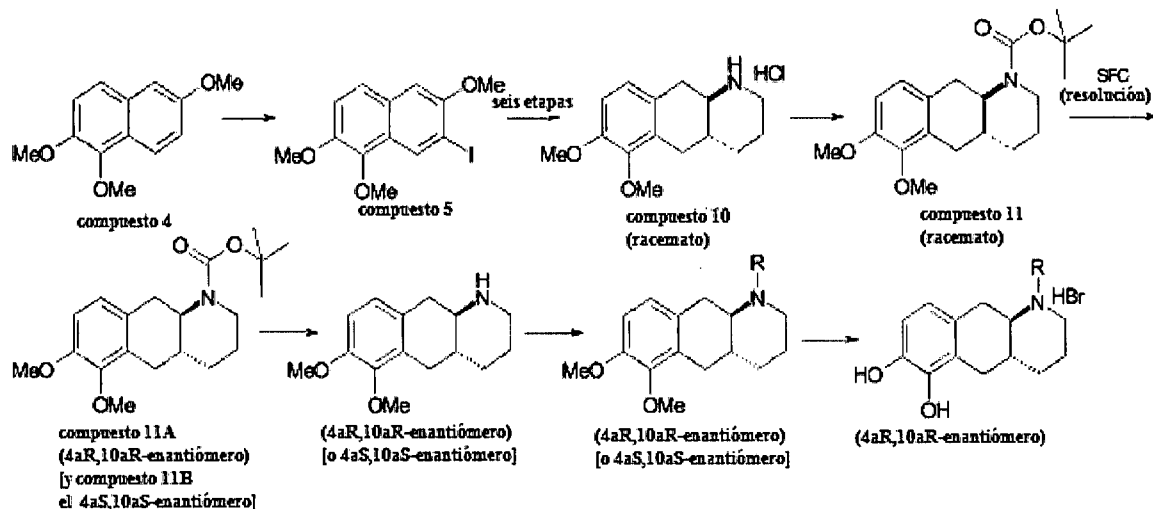


Se agrega KMnO_4 (4.75 g) a una solución agitada de NaIO_4 (98 g) en agua (1.7 L) a ta. La solución se agita durante 0.5 h después de lo cual K_2CO_3 (12.7 g) y la solución se agita durante 5 min adicionales. Se agrega una solución de compuesto 3 (14.8 g) en t-butil alcohol (500 mL). La solución se agita 3h y luego se enfría en un baño de agua helada. Se agrega sulfito de hidrógeno sodio (38-40% solución acuosa) en forma de gota durante 0.5h. Se agrega DCM (1 L) y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con más DCM (0.4 L) y las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan (MgSO_4) y se concentran *in vacuo* para producir 11.3 g de un aceite oscuro. Este material se disuelve en acetonitrilo (225 mL) y se agrega una solución de AcCl (37 mL) en MeOH (190 mL). La solución se agita 5 min a ta y luego se mantiene a 4°C durante la noche,

y luego se agita 2h a ta. Se agrega agua (45 mL) y la solución se agita durante 3h después de lo cual se concentra *in vacuo*. El residuo crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar 3.62 g de Intermedio I como un aceite.

5

Procedimiento General para la preparación de benzo[g]quinolina catecolaminas



10

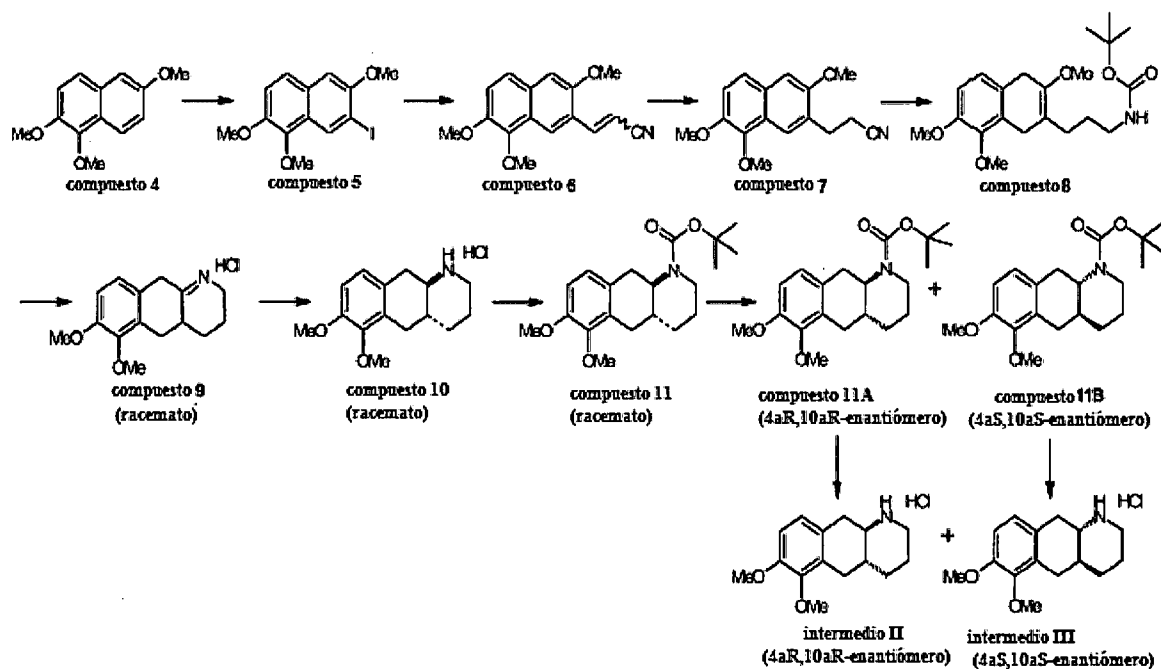
La litiación regioselectiva de 1,2,6-trimetoxinaftaleno [que se puede preparar como se describe en Taber, Neubert, Rheingold; J. Am. Chem. Soc, 124(42), 12416 (2002)] seguido por tratamiento con I_2 por el ejemplo bajo las condiciones descritas aquí para la síntesis del compuesto 5 proporciona un sustrato para un acoplamiento Heck con acrilonitrilo siguiendo un procedimiento de la literatura para un compuesto estrechamente relacionado [Mellin, Hacksell; Tetrahedron, 43(22), 5443 (1987)]. Después de cinco etapas adicionales como se describe aquí es posible el intermedio II clave. Este material se puede resolver utilizando SFC en una escala preparativa. Los dos enantiómeros luego se desprotegen y al átomo de nitrógeno se funcionaliza utilizando mediante la alquilación directa, animación

20

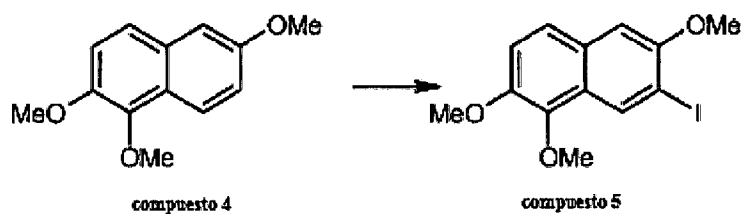
reductora, o una acilación /reducción. Finalmente, se libera la catecolamina enmascarada bajo condiciones mediante tratamiento con 48% de HBr o con BBr_3 .

Preparación de intermedios II y III

5



7-Yodo-1,2,6-trimetoxi-naftaleno (compuesto 5).



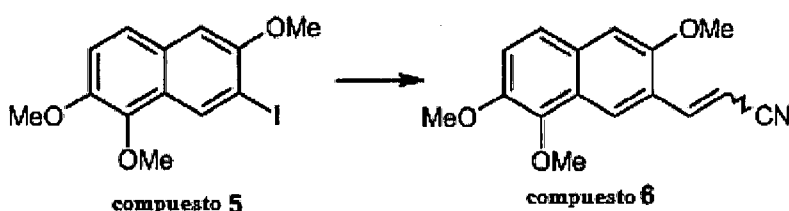
10

A una solución agitada del compuesto 4 (26.2 g; preparada como se describe en Taber, Neubert, Rheingold; J. Am. Chem. Soc, 124(42), 12416 (2002)) en THF seco (200 mL) bajo argón y a -78°C se agrega lentamente s-butil litio (1.2 M en ciclohexano, 110 mL). La solución se agita a -78°C durante 3h. Una solución de yodo (30.5 g) en THF seco (50 mL) se agrega durante un periodo de 10 min. La

15

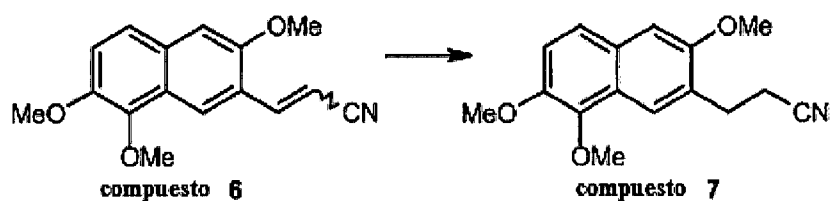
mezcla resultante luego se agita durante otros 10 min a -78°C . La mezcla de reacción se apaga por la adición de NH_4Cl sat. (100 mL), agua (240 mL), y Et_2O (240 mL). La capa orgánica se lava con 10% de solución de sulfito de sodio acuosa (100 mL), se seca (Na_2SO_4) y se concentra *in vacuo*. El material crudo se purifica al destilar el material de partida que no reacciona. El residuo se purifica adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc /heptano) para producir un material sólido impuro, que se purifica mediante precipitación de EtOAc /heptano proporcionando 11.46 g del compuesto 5.

10 **(E/Z)-3-(3,7,8-Trimetoxi-naftalen-2-il)-acrilonitrilo** (compuesto 6).



A una suspensión del compuesto 5 (3.41 g) en acetonitrilo seco (10.7 mL) en un frasco de reactor de microondas se agrega acrilonitrilo (1.19 mL) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (73 mg), y trietilamina (1.48 mL). Se sella el frasco, y la mezcla se calienta durante 40 min a 145°C bajo irradiación de microondas. Este procedimiento se lleva a cabo dos veces más (utilizando un total de 10.23 g del compuesto 5). Las mezclas de reacción crudas se combinan y el catalizador se filtra, y el filtrado se concentra *in vacuo*. El residuo se particiona entre Et_2O (300 mL) y HCl 2M (150 mL). La capa orgánica se lava con solución salina (100 mL), se seca (Na_2SO_4) y se concentra *in vacuo*. El material crudo (7.34 g) se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc /heptano) para producir 5.23 g del compuesto 6 como una mezcla de isómeros de olefina.

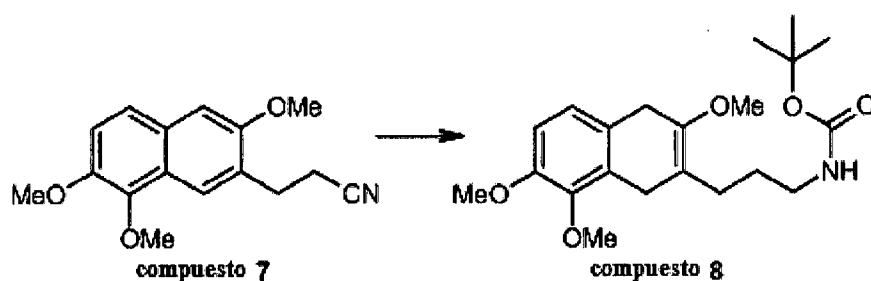
3-(3,7,8-Trimetoxi-naftalen-2-il)-propionitrilo (compuesto 7).



- 5 Se disuelve el compuesto 6 (5.23 g) en CHCl_3 (15 mL) y 99% de EtOH (100 mL). Se agrega 10% Pd/C (0.8 g) y la solución se hidrogena durante 45 min bajo una presión de hidrógeno de 3 bar utilizando un agitador Parr shaker. El catalizador se filtra, y el filtrado se pasa a través de un tapón pequeño de gel de sílice (eluyente: 99% EtOH). Rendimiento: 4.91 g compuesto 7 como un sólido blanco.

10

Éster de t-butilo de ácido [3-(3,7,8-Trimetoxi-1,4-dihidro-naftalen-2-il)-propil]-carbámico (compuesto 8).

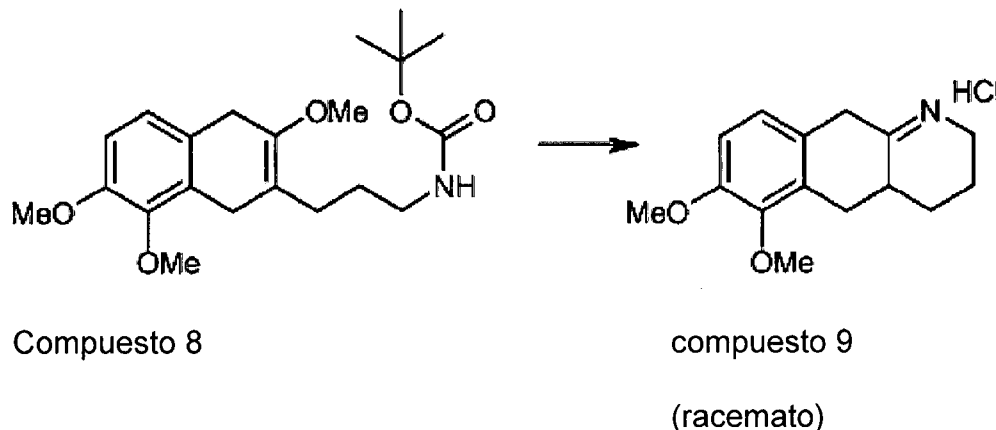


15

- Se disuelve el compuesto 7 (5.0 g) en 99% de EtOH (150 mL) y la mezcla se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. Se agrega metal de sodio (5 g) en pequeños bultos durante 3h. La mezcla se refluje durante unas 2h adicionales, antes esta se agita a ta durante 2 días. Luego se calienta a reflujo de nuevo, y se
- 20 agrega más metal de sodio (3.68 g) y la mezcla se refluje durante la noche. Después de enfriar en un baño de agua helada, la reacción se apaga por la

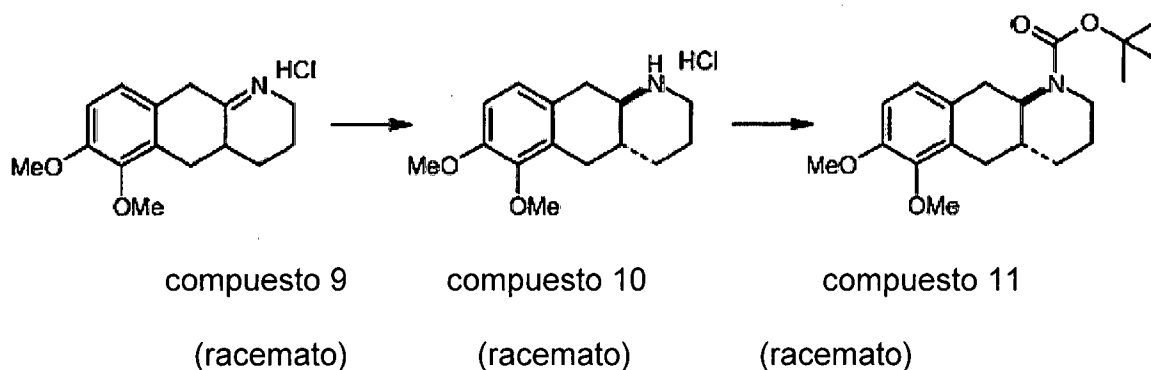
adición de cloruro de amonio sólido (20 g) y agua (25 mL). La mezcla resultante se filtra, y el filtrado se concentra *in vacuo*. El residuo se particiona entre dietil éter (50 mL) y agua (50 mL). La capa acuosa se neutraliza con 37% de HCl y se extrae con dietil éter (2x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina (50 mL), se secan (MgSO₄) y se concentran *in vacuo* para proporcionar un aceite. Este material se disuelve en THF (50 mL) y se trata con BoC₂O (2.34 g) y Et₃N (1.78 mL) a ta. Después de seis días los volátiles se remueven *in vacuo* y el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtO Ac/heptano). Esto proporciona el compuesto impuro 8 (1.52 g).

Clorhidrato de 6,7-dimetoxi-2,3,4,4a,5,10-hexahidro-benzo[g]quinolina racémico (compuesto 9).



Se disuelve el compuesto 8 (1.52 g de la etapa previa) en MeOH (20 mL). Se agrega 37% de HCl (3.5 mL), y la mezcla se refluxe durante 4h. Los volátiles se remueven *in vacuo*, utilizando tolueno para remover azeotrópicamente el agua. Esto proporciona el compuesto impuro 9 (0.89 g) como un aceite amarillo.

Éster de butilo de ácido *trans*-6,7-dimetoxi-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolina-1-carboxílico racémico (compuesto 11).



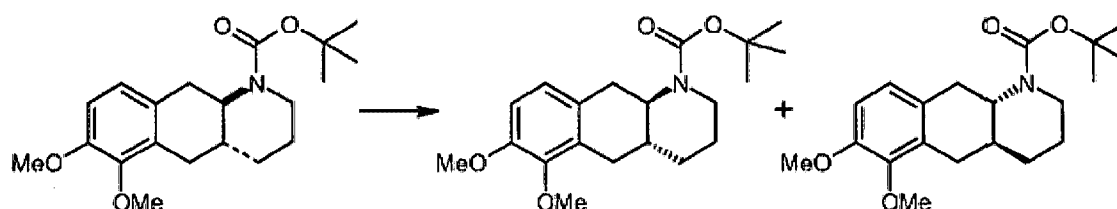
5

Se disuelve el compuesto 9 (0.89 g) en MeOH (10 mL) y se agrega NaCNBH_3 (0.19 g). La reacción se agita durante la noche a ta. La mezcla cruda se enfría en un baño de agua helada, antes esta se apaga con HCl 2 M en Et_2O (1 mL). La mezcla se particiona entre Et_2O (50 mL), agua (50 mL), y NaOH 2 M (10 mL). La

10 capa acuosa se extrae con dietil éter (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO_4) y se concentran *in vacuo* para proporcionar la amina libre impura (compuesto 10). Este material se disuelve en THF (25 mL) y se trata con BoC_2O (0.68 g) y Et_3N (0.86 mL) a ta durante 1 h. La mezcla cruda se concentra *in vacuo*, y el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtO

15 Ac/heptano) para proporcionar 1.18 g compuesto racémico ligeramente impuro 11.

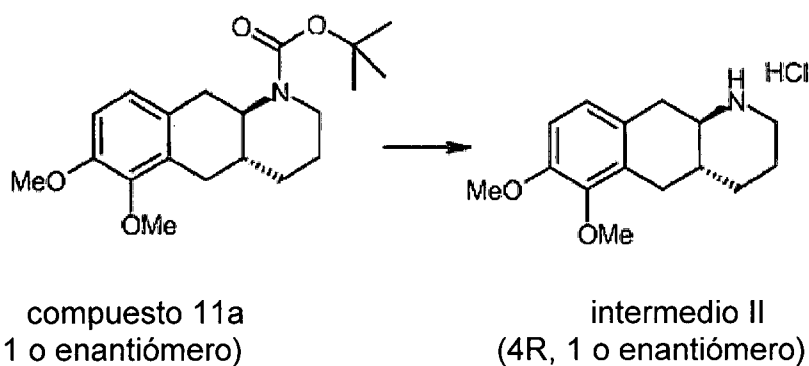
Separación SFC de los enantiómeros de éster de butilo de ácido *trans*-6,7-dimetoxi-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolina-1-carboxílico racémico (compuestos 11A y 11B).



20

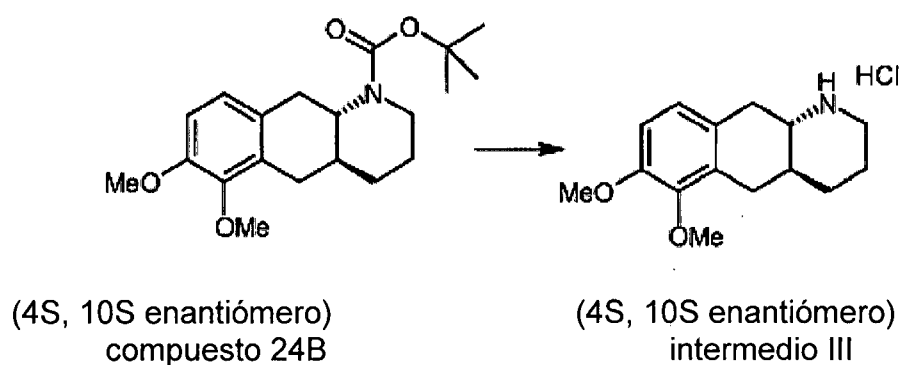
se resuelve el compuesto 11 (19.7 g) en sus enantiómeros utilizando SFC quiral en un instrumento Berger SFC multigram II equipado con una columna Chiralcel OD 21.2 x 250 mm. Sistema disolvente: CO₂/EtOH (85:15), Método: gradiente constante con un índice de flujo de 50 mL/min. Se desarrolla la recolección de la fracción mediante detección UV 230 nm. Enantiómero de elución rápida (4aR, 10aR enantiómero; compuesto 11A): 9.0 g de un sólido blanco. enantiómero de elución lenta (4aS, 10aS enantiómero; compuesto 11B): 8.1 g de un sólido blanco.

10 **Clorhidrato de (4aR, 10aR)-6,7-Dimetoxi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolina (intermedio II).**



Se disuelve el compuesto 11A (0.54 g) en MeOH (15 mL) trata con HCl 5 M en Et₂O 7.5 (mL) a ta durante 2h. La mezcla se concentra *in vacuo* y el sólido se seca *in vacuo* para dar 0.44 g del intermedio II como un sólido blanco.

20 **Clorhidrato de (4aS,10aS)-6,7-Dimetoxi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenzo[g]quinolina (intermedio III).**



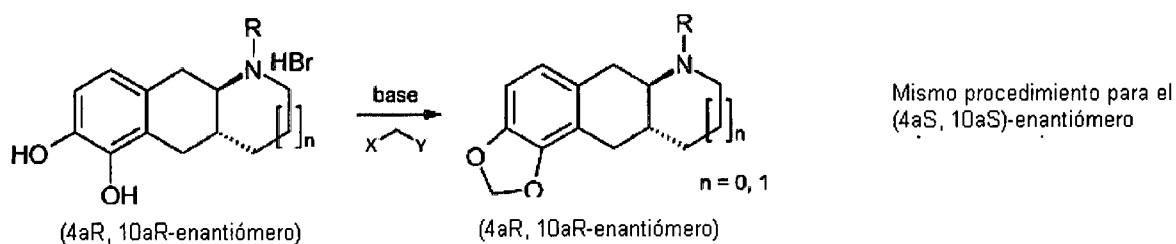
5 El procedimiento descrito para el Intermedio II anterior se sigue utilizando el material de partida enantiomérico correspondiente (compuesto 11B; 0.52 g) para dar 0.38 g del Intermedio III como un sólido blanco. LC/MS (método 14): RT 1.31 min.

10 Determinación de la configuración absoluta de intermedios II y III

La configuración absoluta del ejemplo **2d2** se determina por cristalografía de rayos X y se permite para determinación ambigua de la estequiometría de los intermedios II y III y por lo tanto sus derivados.

15

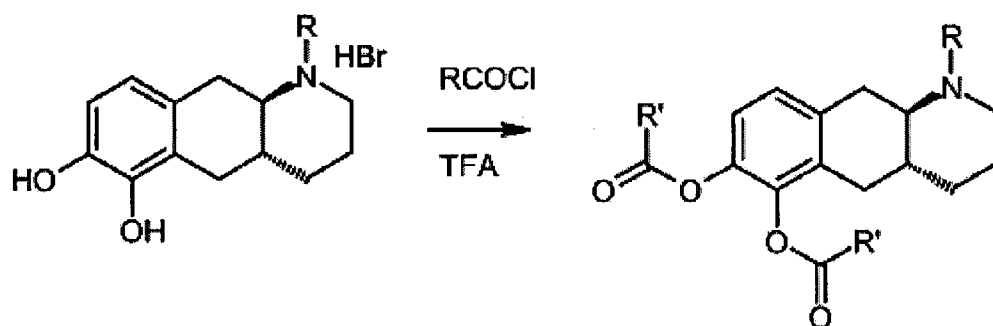
Procedimiento General para la preparación de MDO-catecolaminas



20 Se trata el bromhidrato de catecol amina con CH_2BrCl o un reactivo similar en la presencia de una base para dar la metileno-di-oxi (MDO) catecolamina [para referencias generales sobre transformación, ver por ejemplo: Gensler, Samour; J. Org. Chem., 18(1), 9, (1953); Cabiddu, Cadoni, De Montis, Fattuoni, Melis, Usai;

Tetrahedron, 59(24), 4383 (2003); para referencias con catecolaminas, ver: Ram, Neumeyer; J. Org. Chem., 46(13), 2830 (1981); Nichols, Brewster, Johnson, Oberlender, Riggs; J. Med. Chem., 33(2), 703 (1990)].

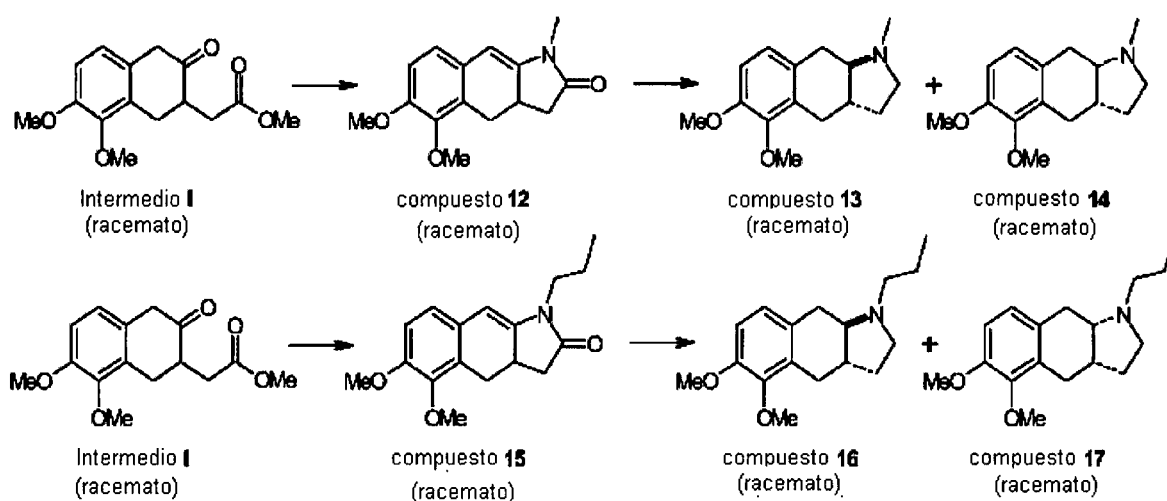
5 **Procedimiento General para conversión de catecolaminas a diacil catecolaminas.**



- 10 Se trata el bromhidrato de catecol amina con acilcloruro utilizando TFA como disolvente. Las diacil catecolaminas crudas se purifican mediante cromatografía con óxido de aluminio [para una referencia de esta transformación, ver por ejemplo: Wikstrom, Dijkstra, Cremers, Andren, Marchais, Jurva; WO 02/14279 A1, New aporphine esters and their use in therapy].

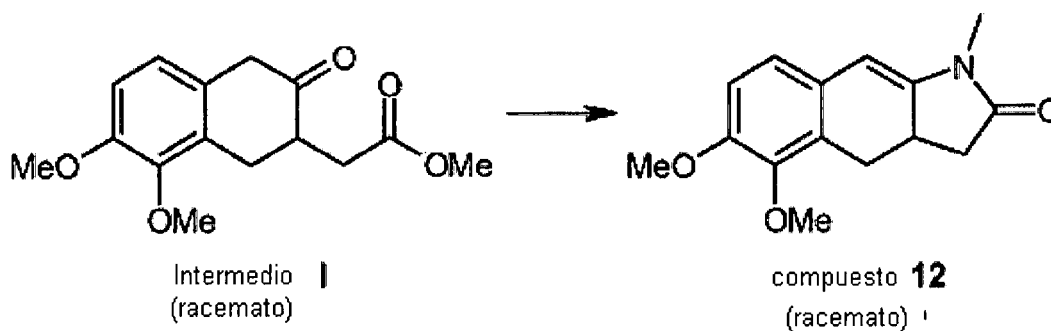
15

Preparación de los compuestos 12-17.



5,6-dimetoxi-1-metil-1,3,3a,4-tetrahidro-benzo[f]indol-2-ona **racémica**
(compuesto 12).

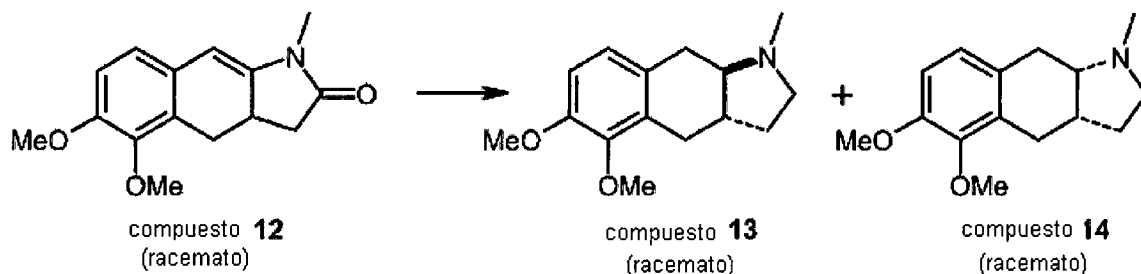
5



A una solución agitada del Intermedio I (830 mg) en tolueno (7 mL) en un frasco para reactor de microondas se agrega una solución de metilamina (0.75 mL, 8 M en EtOH) y se agrega AcOH (0.34 mL). Se sella el reactor y la mezcla se calienta a 120° C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La solución se concentra *in vacuo* y el residuo se seca *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtO Ac/heptano). Rendimiento: 210 mg de compuesto 12 como un aceite.

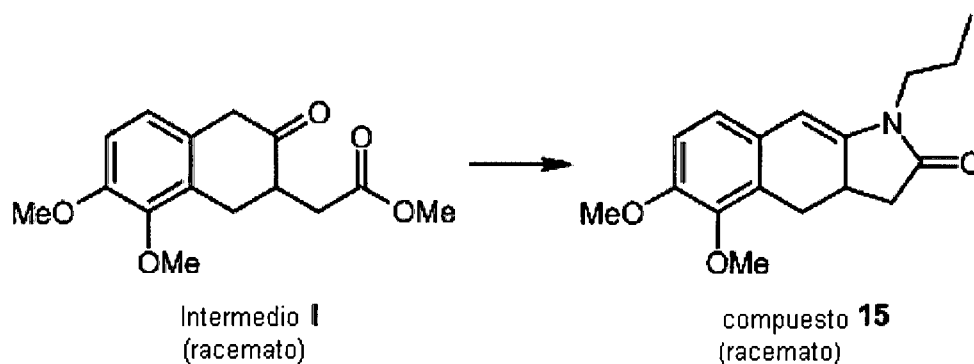
15

trans- y cis-isómeros de 5,6-dimetoxi-1-metil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f] indol racémico (compuestos 13 y 14).



A una solución agitada de LAH (3.9 mL, 1M en THF) a 0° C se agrega AlCl₃ (174 mg). La mezcla se le permite calentar a ta y luego se enfría a 0° C de nuevo. A esta mezcla se agrega el compuesto 12 (200 mg) disuelto en THF (4 ml) y la mezcla se agita a ta 1 h. La mezcla se enfría a 0° C y luego se apaga al agregar Na₂SO₄ húmedo. Las sales inorgánicas se filtran y el filtrado se concentra *in vacuo*. El residuo se disuelve en 99% de EtOH y se agrega NaBH₄ (146 mg), y la solución se agita a ta durante la noche. La mezcla de reacción se apaga al agregar HCl acuso 2M (3 mL). La mayoría los volátiles se remueven mediante concentración *in vacuo* y el residuo se extrae con Et₂O. La capa orgánica se extrae con HCl más diluido. Las capas de HCl diluido combinadas se basifican con NaOH 9 M y luego se extrae con Et₂O. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄) y se concentra *in vacuo*. La mezcla cruda se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/EtOAc). Rendimiento: 4 mg de compuesto 13 como un aceite (isómero de elución lenta), y 32 mg del compuesto 14 como un aceite (isómero de elución rápida).

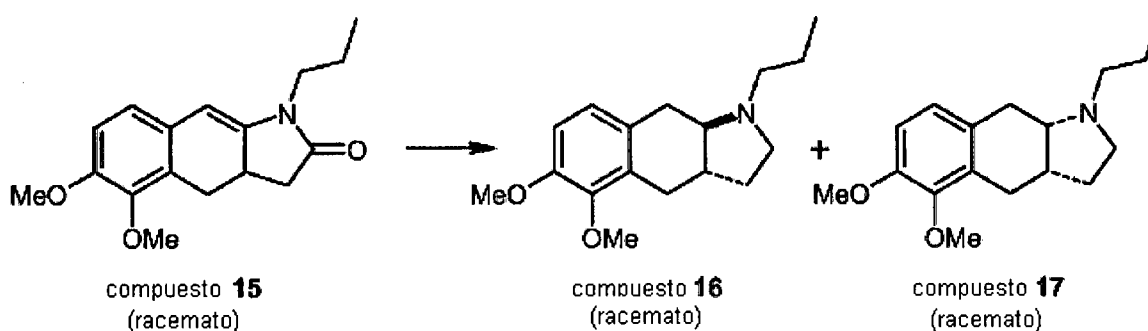
5,6-dimetoxi-1-n-propil-1,3,3a,4-tetrahidro-benzo[f]indol-2-ona **racémica**
 (compuesto 15).



Preparada a partir del intermedio I (1.39 g) de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 12 utilizando *n*-propil amina en lugar de metil amina.

- 5 Rendimiento del compuesto 15: 0.69 g como un sólido.

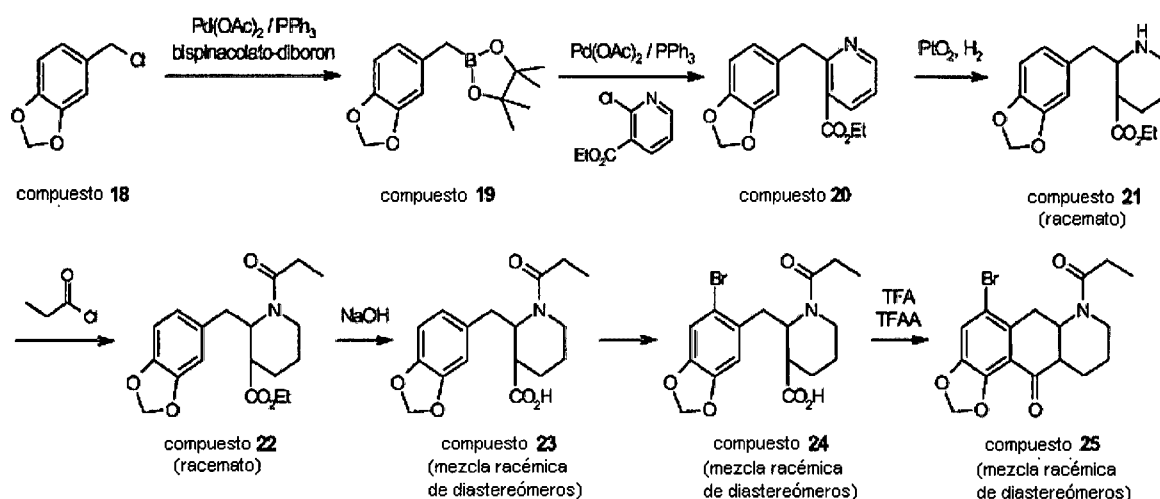
***trans*- y *cis*-isómeros de 5,6-dimetoxi-1-*n*-propil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro- 1H-benzo[f]indol racémico (compuestos 16 y 17).**



10

- 15 Se preparan los compuestos 16 y 17 en una forma similar como los compuestos 13 y 14 a partir del compuesto 15 (400 mg) en lugar del compuesto 12. La mezcla de producto crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/EtOAc). Rendimiento: 55 mg de compuesto 16 como un aceite (isómero de elución lenta), y 40 mg de compuesto 17 como un aceite (isómero de elución rápida).

Preparación del compuesto 25



5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilmetil)-benzo[1,3]dioxol

5 (compuesto 19).

5-Clorometil-benzo[1,3]dioxol (12.7g; compuesto 18) cuya síntesis se describe en la literatura [ver por el ejemplo Bourry, Akue-Gedu, Rigo, Henichart, Sanz, Couturier; J. Heterocycl. Chem, 40, 989 (2003)] se mezcla con bispinacolato-diboro (18.9 g), fosfato de potasio (47.4 g), acetato de paladio (II) (0.17 g), y trifetil fosfina (0.59 g) en un matraz. Se agrega 1,4-Dioxano (100 mL), y la mezcla se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla cruda se filtra, y la torta de filtro se lava con un poco de EtOAc. El filtrado se lava con NaHCO_3 acuoso saturado y NaCl acuoso saturado, se seca (Na_2SO_4), y se concentra *in vacuo*. El residuo se disuelve en DCM y se filtra a través de gel de sílice para proporcionar compuesto 19 como un aceite (14.4 g).

Éster de etilo de ácido 2-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-nicotínico (compuesto 20).

Se disuelve el compuesto 19 (31 g) en DMF (300 mL). A la solución se agrega 2-cloro-nicotinato de etilo (11.6 mL), trifetil fosfina (3.1 g), acetato de paladio (II) (0.9

g), y fosfato de potasio (51 g). La mezcla resultante se calienta a 80° C durante la noche. Luego, se agrega más 2-cloro-nicotinato de etilo (11.6 mL), y la mezcla se calienta a 100° C durante ~24h. La mezcla cruda se enfría a ta, y el sólido inorgánico se filtra. El filtrado se particiona entre EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado.

- 5 La capa orgánica se extrae con HCl acuoso 1M. La capa acuosa se basifica con 25% de NH₃ acuoso y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (heptano/EtOAc) para dar el compuesto impuro 20 (4.5 g) como un aceite.

- 10 **Éster de etilo de ácido 2-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperidina-3-carboxílico** (compuesto 21).

Se disuelve el compuesto 20 (1.0 g) en AcOH (3 mL) y se hidrogena (1 bar) sobre PtO₂ a ta durante la noche. El catalizador se filtra utilizando celita, y el filtrado se

15 concentra *in vacuo*. El residuo se distribuye en pociones entre NaOH 2N acuoso y DCM. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto 21 (0.85g) como un aceite.

- 20 **Éster de etilo de ácido 2-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-1-propionil-piperidina-3-carboxílico** (compuesto 22).

- Se disuelve el compuesto 21 (0.84 g) en DCM (10 mL) antes se agregan DIPEA (1.0 mL) y cloruro de propionilo (0.3 mL). La mezcla se agita a ta durante 1.5h, antes se apaga la reacción por la adición de unas pocas gotas de 37% de HCl
- 25 acuoso y agua. La mezcla cruda se particiona entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto 22 (0.97 g).

Ácido 2-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-1-propionil-piperidina-3-carboxílico (compuesto 24).

- 5 Se disuelve el compuesto 22 (0.87g) en THF (5 mL) y se trata con NaOH 2M acuoso (10 mL) a 60° C durante la noche. La mezcla cruda se extrae utilizando 2-metil-THF. La capa orgánica se agita con ácido cítrico acuoso 1M, antes se extrae con 2-metil THF, se seca (MgSO₄), y se concentra *in vacuo* para dar el compuesto 23 como un sólido. Este material se disuelve en DMF (10 mL) y se trata con NBS
- 10 (0.44 g) a ta durante 2h. La mezcla cruda se diluye con MTBE y se lava dos veces con HCl acuoso 1M. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo* para dar el compuesto 24 (0.67 g) como un sólido.

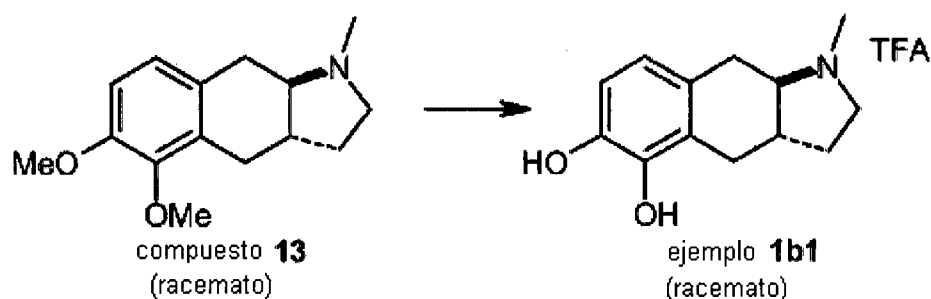
- 5-Bromo-7-propionil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-1,3-dioxa-7-aza-**
- 15 **ciclopenta[a]anthracen-11-ona** (compuesto 25).

- Se suspende el compuesto 24 (0.56 g) en TFAA (6 mL) y se agrega TFA (4 mL). La mezcla se agita a 80° C durante 5h. La reacción se apaga con hielo/27% de NaOH acuoso, y el producto se extrae en 2-metil-THF. La capa orgánica se lava
- 20 con NaHCO₃ acuoso saturado, se seca (MgSO₄), y se concentra *in vacuo* para dar el compuesto 25 (0.34 g).

Preparación de los compuestos de la invención

- 25 La invención descrita aquí se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitantes:

1b1 trifluoroacetato *trans*-1-metil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5, 6-diol racémico

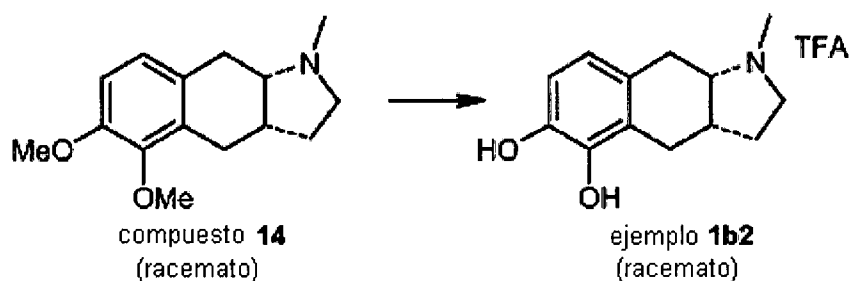


5

Se suspende el compuesto 13 (4 mg) en 48% de HBr (1 mL), y se calienta a 155° C durante 0.5h en un frasco para reactor de microondas sellado bajo irradiación de microondas. La mezcla cruda se concentra *in vacuo*, y el residuo se purifica mediante LC/MS preparativo. Rendimiento: 6 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 25): RT 0.52 min, ELSD 94.1%, UV 82.9%. MH⁺: 220.3.

10

1b2 trifluoroacetato *cis*-1-metil-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5, 6-diol racémico



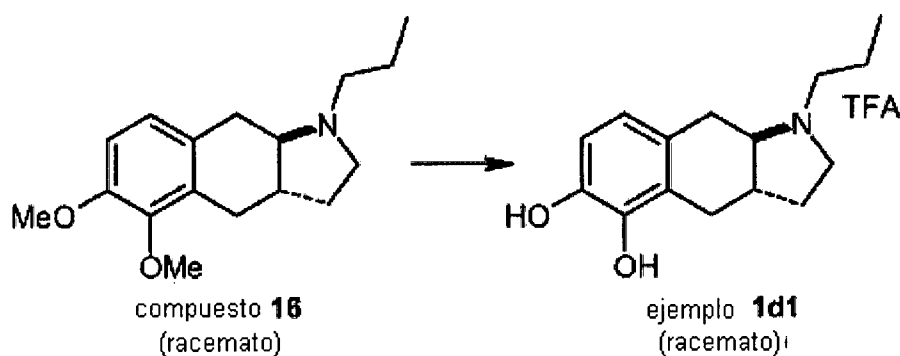
15

Se suspende el compuesto 14 (32 mg) en 48% de HBr (1.5 mL), y se calienta a 155° C durante 0.5h en un frasco para microondas de reactor sellado bajo irradiación de microondas. La mezcla cruda se concentra *in vacuo*, y el residuo se

purifica mediante LC/MS preparativo. Rendimiento: 23 mg como un sólido blanco.

LC/MS (método 25): RT 0.52 min, ELSD 93.5%, UV 92.7%. MH⁺: 220.2.

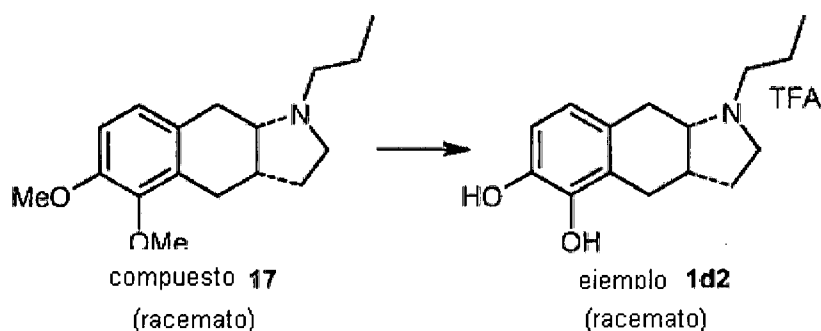
1d1 trifluoroacetato *trans*-1-*n*-propil- 2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-benzo[f]indol-5, 6-diol.



Se suspende el compuesto 16 (55 mg) en 48% de HBr (2 mL), y se calienta a 155°

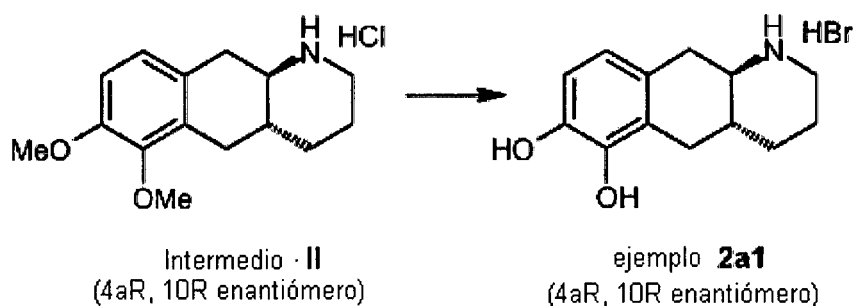
C durante 0.5 h en un frasco para microondas de reactor sellado bajo irradiación de microondas. La mezcla cruda se concentra *in vacuo*, y el residuo se purifica mediante LC/MS preparativo. Rendimiento: 30 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 25): RT 0.69 min, ELSD 99.7%, UV 97.9%. MH⁺: 248.2.

1d2 trifluoroacetato *cis*-1-*n*-propil-2, 3, 3 a, 4, 9, 9a-hexahidrp- 1H-benzo[f] indol-5, 6-diol racémico



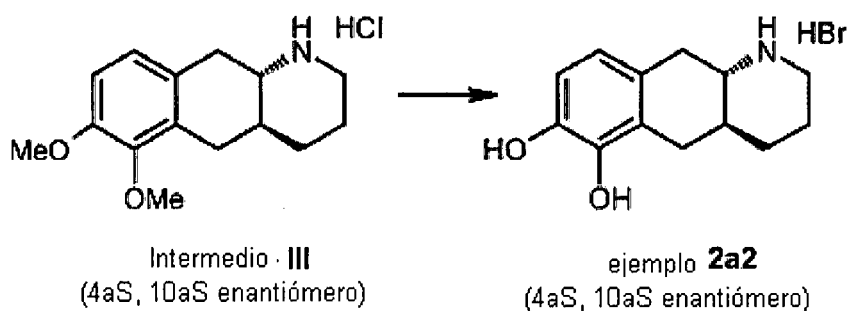
Se suspende el compuesto 17 (40 mg) en 48% de HBr (2 mL), y se calienta a 155° C durante 0.5h en un frasco para microondas de reactor sellado bajo irradiación de microondas. La mezcla cruda se concentra *in vacuo*, y el residuo se purifica mediante LC/MS preparativo. Rendimiento: 8 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 25): RT 0.69 min, ELSD 99.1%, UV 97.8%. MH⁺: 248.3.

2a1 bromhidrato de (4aR, 10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-Octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



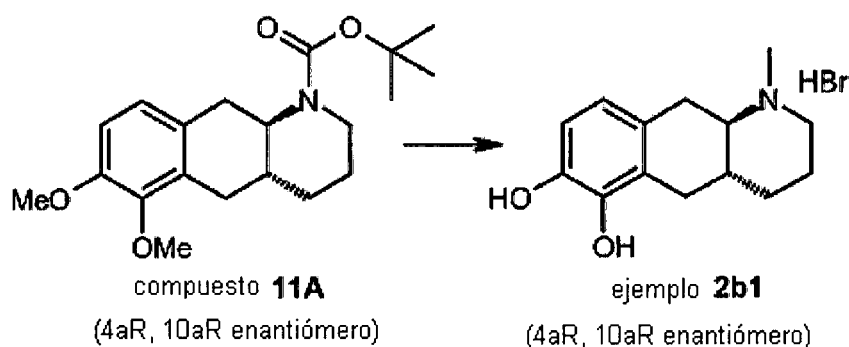
Se coloca el intermedio II (19 mg) en un frasco para reactor de microondas y se agrega 48% de HBr. Se sella el frasco con un tapón, y se agita la mezcla a 160° C durante 0.5 bajo irradiación de microondas. La mezcla cruda se concentra *in vacuo*, y el residuo se purifica mediante LC/MS preparativo. Rendimiento del ejemplo **2a1**: 12.6 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 17): RT 1.48 min, ELSD 95.9%, UV 87.1%. MH⁺: 220.1.

2a2 bromhidrato de (4aS, 10aS)-1, 2, 3, 4, 4a, 5,10,10a-Octahidro-benzo [g] quinolina-6,7-diol



Se coloca el intermedio III (16 mg) en un frasco para reactor de microondas y se agrega 48% de HBr (1 mL). Se sella el reactor, y la mezcla se agita a 170° C durante 1 h bajo irradiación de microondas. El producto precipitado se filtra y se seca *in vacuo*. Rendimiento del ejemplo **2a2**: 11 mg como un sólido. LC/MS (método 17): RT 1.27 min, ELSD 88%, UV 75.1%, MH⁺: 220.1.

2b1 bromhidrato de (4aR, 10aR)-1-Metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



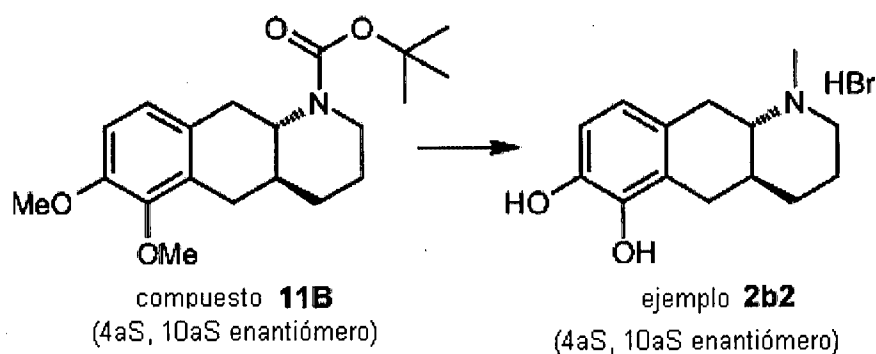
Se agrega el compuesto 11A (3x270 mg) a tres frascos para microondas seguido por THF seco (7.75 mL) y LAH (1.0 M en THF; 2.3 mL). Se sellan los frascos y se calienta 90° C durante 15 min. Se vierten las tres mezclas crudas en hielo/agua (30 mL), y el intermedio se extrae en Et₂O (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan (MgSO₄), y se concentran *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice

(MeOH/EtOAc). El intermedio obtenido se suspende en 48% de HBr (4 mL) y se trata a 150° C bajo condiciones de microondas durante 0.5h. El material precipitado se aísla y se agita con MeOH (10 mL) a 85° C bajo condiciones de microondas, y se filtra para proporcionar el producto. Rendimiento del ejemplo

5 **2b1**: 289 mg como un sólido. LC/MS (método 25): RT 0.54 min, ELSD 98.2%, UV 93.8%, MH⁺: 234.1.

2b2 bromhidato de (4aS, 10aS)-1-Metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo [g] quinolina-6,7-diol

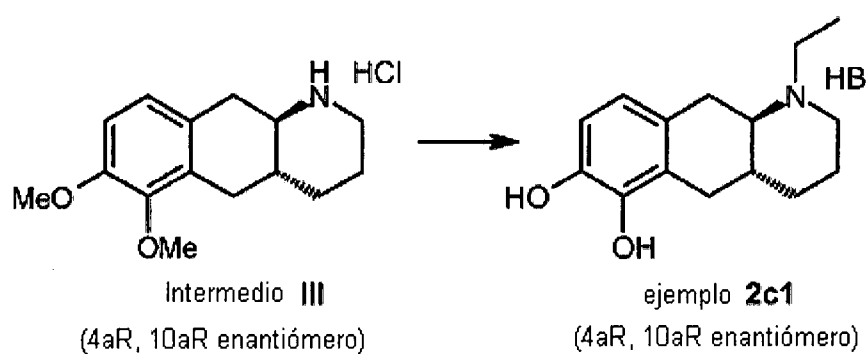
10



El procedimiento descrito por el ejemplo **2b1** se sigue partiendo del compuesto 11B (174 mg). Rendimiento del ejemplo **2b2**: 121 mg como un sólido. LC/MS

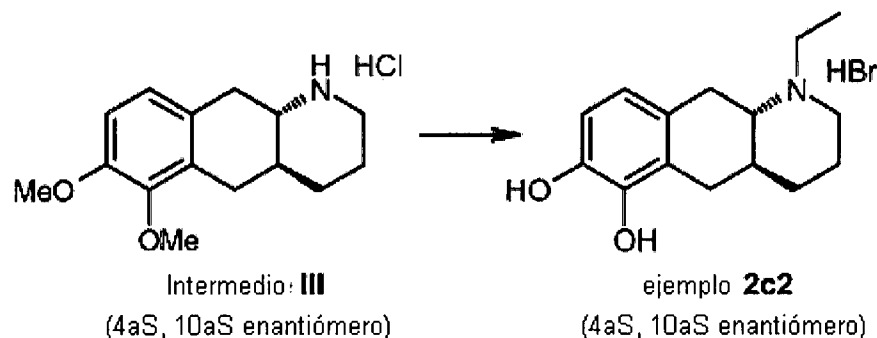
15 (método 17): RT 1.35 min, ELSD 99.4%, UV 100%, MH⁺: 234.0.

2c1 bromhidrato de(4aR, 10aR)-1-Etil-1,2,3,4, 4a,5,10,10a-octahidro-benzo [g] quinolina-6,7-diol



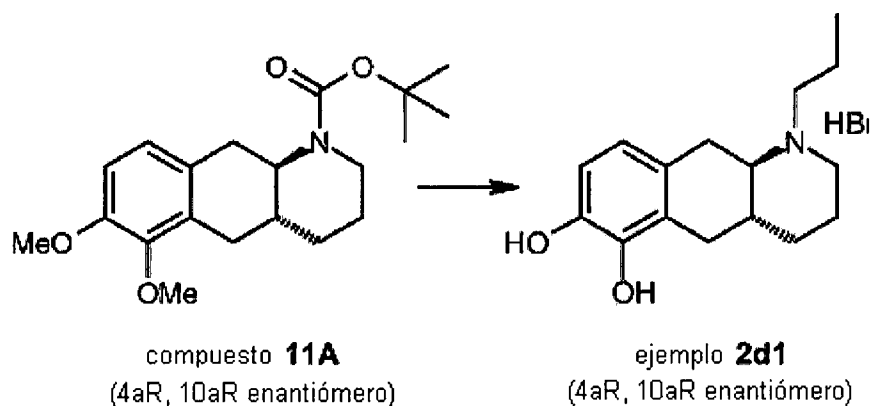
Se agregan AcCl (0.13 g) y Et₃N (0.34 g) a una suspensión del Intermedio III (0.19 g) en THF (4.4 mL) a ta, en un frasco para reactor de microondas. Se sella el frasco, y la mezcla se agita a 110° C durante 5 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo/agua y se agrega LAH (2 mL, 1M en THF) en forma de gota. La solución transparente resultante se agita a 80° C durante 10 min bajo irradiación de microondas y luego se vierte en hielo-agua (20 mL) y se extrae con Et₂O (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan (MgSO₄) y se concentran *in vacuo*. El intermedio crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/EtOAc/Et₃N) para dar 78 mg de un aceite. Este material se coloca en un frasco para reactor de microondas y se agrega 48% de HBr (2 mL). Se sella el frasco, y la mezcla se agita a 150° C durante 0.5h bajo irradiación de microondas. El recipiente de reacción se enfría a ta y se precipita un sólido marrón. El producto crudo se suspende en EtOH (1 mL) en un frasco para reactor de microondas. Se sella el reactor, y la mezcla se agita a 90° C durante 5 min bajo irradiación de microondas. El frasco se almacena a 4° C durante la noche, y el material precipitado se aísla mediante filtración y se seca *in vacuo*. Rendimiento del ejemplo **2c1**: 51 mg como un sólido. LC/MS (método 14): RT 0.56 min, ELSD 98.6%, UV 97.6%, MH⁺: 248.2.

2c2 bromhidrato (4aS, 10aS)-1-Etil-1, 2, 3, 4, 4a, 5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



El procedimiento descrito por el ejemplo 2c1 se sigue utilizando el material de
 5 partida enantiomérico correspondiente al intermedio III (284 mg). Rendimiento del
 ejemplo 2c2: 122 mg como un sólido. LC/MS (método 14): RT 0.56 min, ELSD
 98.9%, UV 97.4%, MH⁺: 247.1.

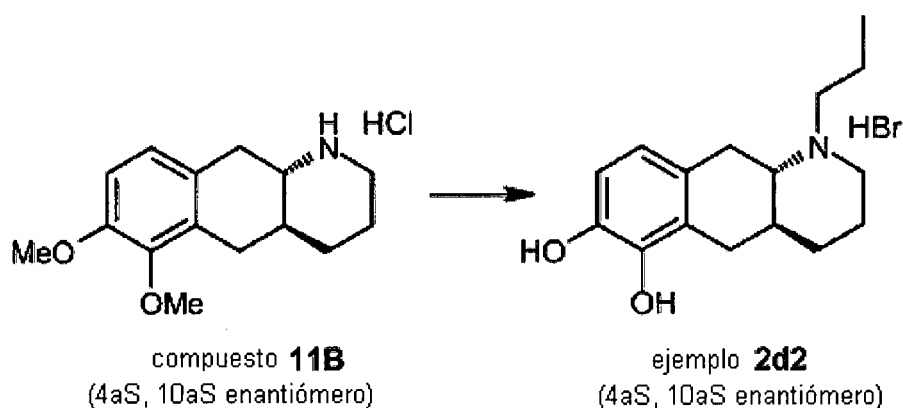
2d1 bromhidrato de (4aR, 10aR)-1-n-Propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-
 10 benzo[g]quinolina-6,7-diol



Se disuelve el compuesto 11A (0.5 g) en 99% EtOH (5 mL) y se trata con HCl 2M
 15 en Et₂O (4 mL) durante la noche a ta. La mezcla cruda se concentra *in vacuo*, y el
 residuo se particiona entre EtOAc y 10% de NaOH acuoso (5 mL). La capa acuosa
 se extrae con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavan con solución
 salina, se secan (MgSO₄), se concentran *in vacuo*. El residuo se disuelve en 99%

de EtOH (5 mL) y se trata con aldehído propiánico (0.52 mL), NaCNBH₃ (0.45 g), y AcOH (3 gotas) durante la noche a ta. La mezcla cruda se distribuye en porciones entre NaHCO₃ acuoso saturado (12.5 mL), agua (12.5 mL), y EtOAc (2x25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan (MgSO₄), y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/EtOAc). El intermedio obtenido se trata con 48% de HBr (3 mL) a 150° C durante 1h bajo condiciones de microondas, antes la mezcla cruda se almacena a 4° C durante la noche. El material precipitado se aísla mediante filtración y se seca *in vacuo*. Rendimiento del ejemplo 2d1: 103 mg como un sólido. LC/MS (método 25): RT 0.77 min, ELSD 99.1%, UV 95.3%, MH⁺: 262.3.

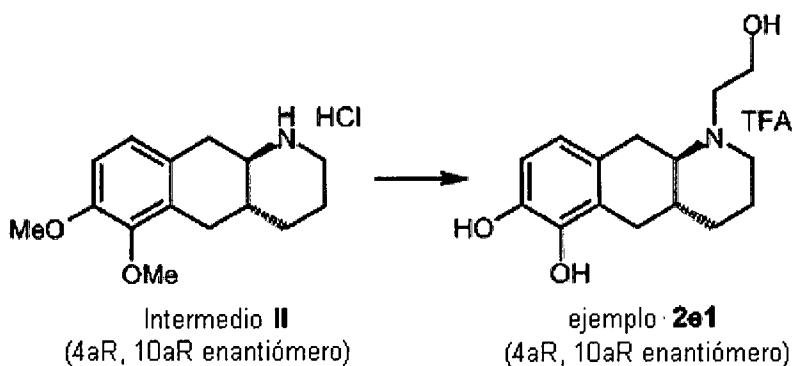
2d2 bromhidrato de (4a*S*, 10a*S*)-1-*n*-Propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo [g] quinolina-6,7-diol



El procedimiento descrito por el ejemplo 2d1 se sigue partiendo de compuesto 11B (0.5 g). Rendimiento del ejemplo 2d2: 70 mg como un sólido. LC/MS (método 25): RT 0.70 min, ELSD 99.0%, UV 94.1%, MH⁺: 262.1.

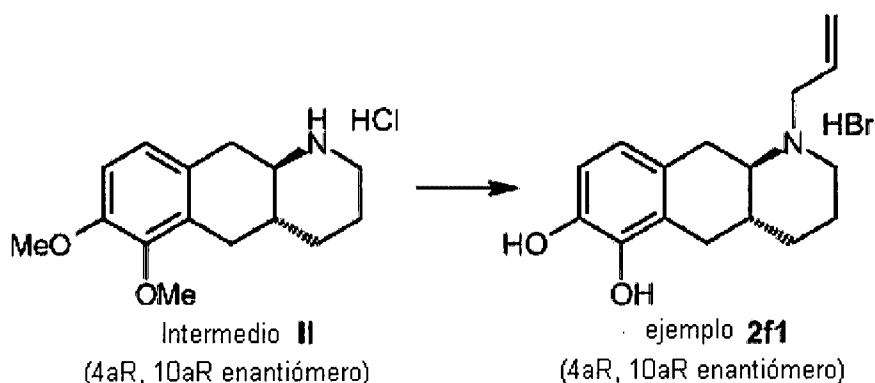
Una pequeña muestra del ejemplo 2d2 se disuelve en MeOH y se le permite cristalizar lentamente a ta durante 2 meses. Los cristales blancos formados se recolectan y someten a análisis de rayos X (cf. Figura 2).

5 **2e1** trifluoroacetato de (4aR, 10aR)-1-(2-Hidroxi-etil)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



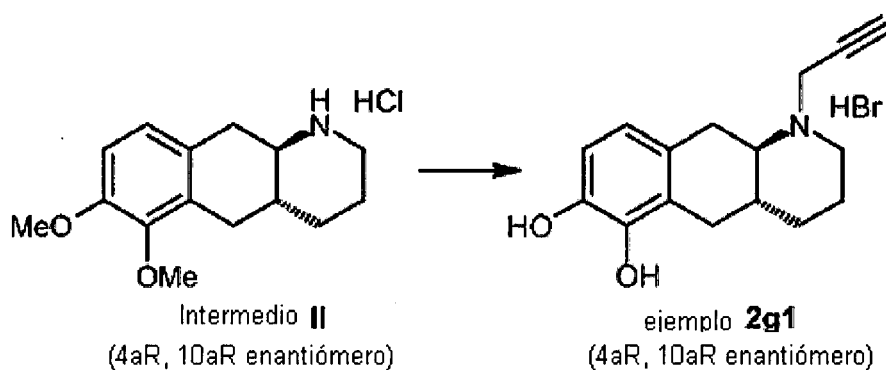
Se agregan Et₃N (0.05 mL), y cloruro de metoxiacetilo (4 gotas) a un intermedio de
 10 suspensión II (28 mg) en THF (1.5 mL) a ta, en un frasco para reactor de
 microondas. Se sella el frasco, y la mezcla se agita a 110° C durante 5 min bajo
 irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfría a ta, y se agrega LAH
 (0.25 mL, 1M en THF) en forma de gota. La mezcla cruda se almacena a ta
 durante la noche y luego se vierte en agua (2 mL) y se extrae con Et₂O (2 x 5 mL).
 15 Los extractos orgánicos combinados se purifican mediante cromatografía de gel
 de sílice (MeOH/EtOAc/Et₃N) para dar 11 mg de un aceite. Este material se coloca
 en un frasco para reactor de microondas y se agrega 48% de HBr (0.5 mL). Se
 sella el frasco, y la mezcla se agita a 150° C durante 0.5h bajo irradiación de
 microondas. La mezcla cruda se concentra *in vacuo*, y el residuo se purifica
 20 mediante LC/MS preparativo. Rendimiento del ejemplo 2e1: 3.4 mg como aceite.
 LC/MS (método 314): RT 0.45 min, ELSD 99%, señal UV muy débil a 254 nm,
 MH⁺: 263.8.

2f1 bromhidrato (4aR, 10aR)-1-Alil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



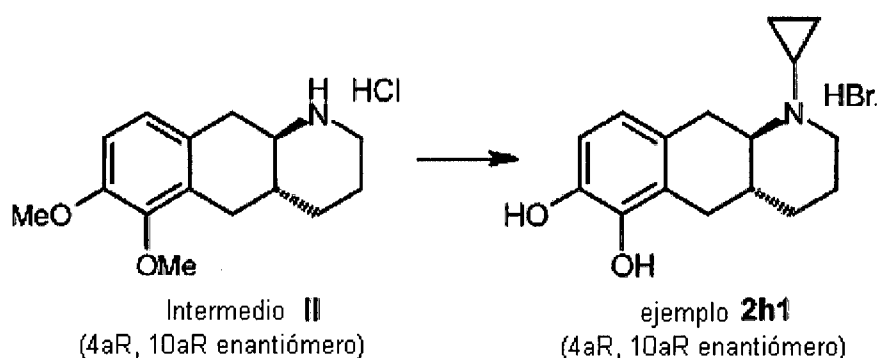
Se agregan K_2CO_3 (0.17 g) y bromuro de alilo (0.09 mL) a una solución agitada del Intermedio II (0.20 g) en DMF (7 mL) a ta. La suspensión se agita a ta durante 1h, y luego se vierte en agua (10 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran *in vacuo*. El intermedio crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/EtOAc/ Et_3N). Rendimiento: 156 mg como un aceite transparente. Este material se disuelve en DCM (3.5 mL) y se agrega BBr_3 (0.9 mL, 1M en DCM) en forma de gota a $-78^\circ C$. La mezcla de reacción se agita a ta durante 1 h, y luego se apaga a $-78^\circ C$ mediante adición lenta de MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se agita a ta durante 5 min, después de lo cual se agrega Et_2O (10 mL). El matraz de reacción se almacena a $4^\circ C$ durante 1 h, y el producto precipitado se aísla por filtración y se seca *in vacuo*. Rendimiento del ejemplo 2f1: 50 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 25): RT 0.72 min, ELSD 99.7%, UV 100%, MH^+ : 260.3.

2g1 (4aR, 10aR)-1-Prop-2-inil-1, 2, 3, 4, 4a, 5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



Se agregan K_2CO_3 (105 mg) y cloruro de propargilo (45 mg) a una solución agitada del Intermedio II (142 mg) en DMF (5 mL) a ta. La suspensión se agita a ta durante la noche, y luego se vierte en agua (20 mL) y se extrae con EtOAc (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan dos veces con solución salina, se secan (Na_2SO_4) y se concentran *in vacuo*. El intermedio crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/EtOAc/ Et_3N) para proporcionar un aceite transparente. Este material se disuelve en DCM (3 mL) y se agrega BBr_3 (0.8 mL, 1M en DCM) en forma de gota a $-78^\circ C$. La mezcla de reacción se agita a ta durante 1 h, y luego se apaga a $-78^\circ C$ mediante adición lenta de MeOH (1.5 mL). La mezcla de reacción se agita a ta durante 10 min, antes se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante precipitación de MeOH/ Et_2O . Rendimiento del ejemplo 2g1: 25 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 25): RT 0.69 min, ELSD 99.3%, UV 100%, MH^+ : 258.3.

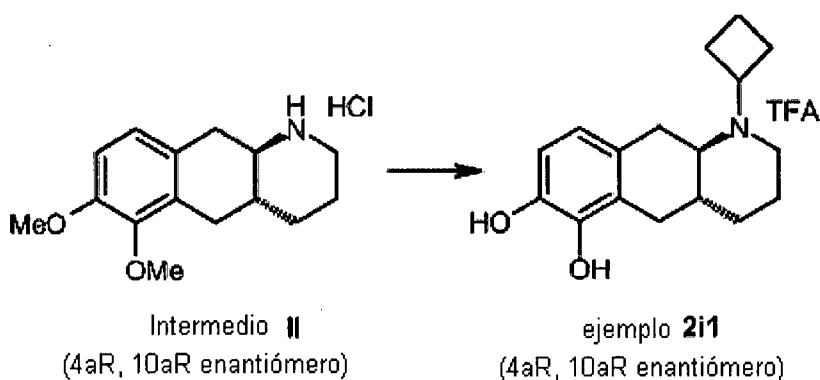
2h1 bromhidrato de (4aR, 10aR)-1-ciclo-Propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina-6,7-diol



Se agrega (1-Etoxyciclopropoxi)trimetilsilano (1.05 mL) a una solución agitada del Intermedio II (250 mg), NaCNBH₃ (276 mg) en MeOH (2.5 mL) y AcOH (0.5 mL).

- 5 El frasco se cierra con un tapón, y la mezcla se agita a 75° C durante 12h. La mezcla cruda se filtra, y el filtrado se concentra *in vacuo*. El producto crudo se disuelve en EtOAc y se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc) para proporcionar un aceite. Este material se purifica adicionalmente al disolverlo en EtOAc y extracción con 0.5% de HCl. La capa acuosa se basifica y luego se
- 10 extrae con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄) y se concentran *in vacuo*. El residuo se suspende en 48% de HBr (1.5 mL), y se calienta a 150° C durante 45 min en un frasco para microondas de reactor sellado bajo irradiación de microondas. El material precipitado se aísla mediante filtración y se seca *in vacuo*. Rendimiento del ejemplo 2h1: 91 mg como
- 15 un sólido blancuzco. LC/MS (método 102): RT 0.60 min, ELSD 99.2%, UV 96.5%, MH⁺: 260.0.

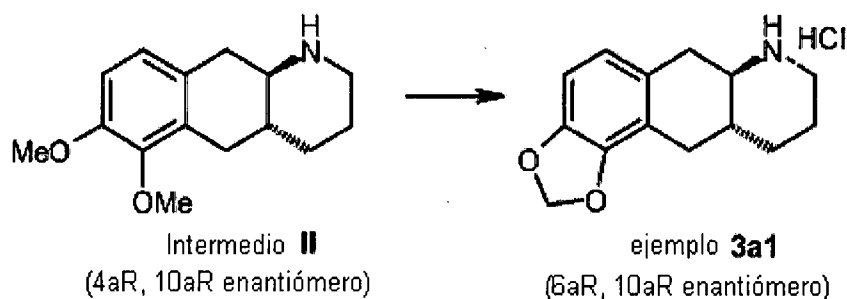
2il bromhidrato de (4aR, 10aR)-1-ciclo-butil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo [g] quinolina-6,7-diol



Se disuelve el intermedio II (250 mg) en 1,2-dicloroetano. Se agregan NaCNBH_3 (280 mg) y ciclobutanona (0.32 mL) y la mezcla se agita a ta durante la noche.

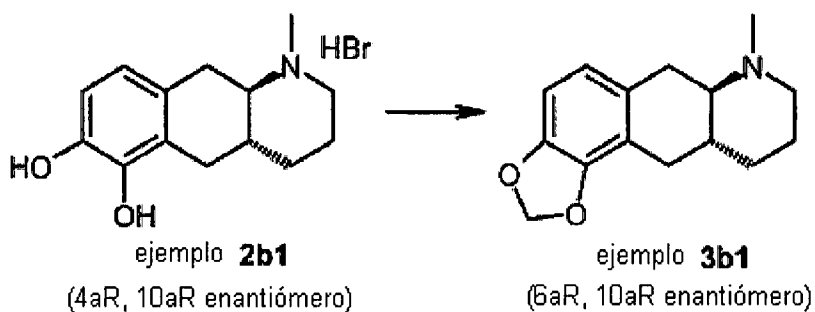
- 5 Luego se agrega más NaCNBH_3 (60 mg), y la mezcla se agita a ta durante el fin de semana. La reacción se apaga con agua. La capa acuosa se extrae con 1,2-dicloroetano, y las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan (MgSO_4), y se concentran *in vacuo*. El residuo crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice ($\text{EtOAc/MeOH/Et}_3\text{N}$) para proporcionar un aceite
- 10 (160 mg). 122 mg de este material se disuelve en 48% de HBr (3 mL) y se calienta a 150°C durante 15 min bajo irradiación de microondas en un frasco sellado. El material precipitado se recolecta mediante filtración, se seca *in vacuo*. El residuo se somete a purificación con LC/MS preparativo. Rendimiento del ejemplo 2i1: 13.3 mg como un sólido. LC/MS (método 102): RT 0.73 min, ELSD 100%, UV
- 15 76.4%, MH^+ : 274.0.

3a1 clorhidrato de (6aR, 10aR)-6,6a,7,8,9,10,10a,11-Octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a]antraceno



Se trata el intermedio II (567 mg) con bromuro de bencilo (0.36 mL) y K_2CO_3 (472 mg) en DMF seco (20 mL) durante 0.75h. La mezcla cruda se vierte en agua (20 mL), y el intermedio se extrae en EtOAc (3x30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan (Na_2SO_4), y se concentran *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar un sólido blanco (234 mg). 220 mg de este material se trata con 48% de HBr (6.5 mL) a 160° C durante 0.5h bajo condiciones de microondas. El intermedio precipitado se lava con MeOH y se seca para dar un sólido blanco (180 mg). 160 mg de este material se trata con Cs_2CO_3 (326 mg), CH_2BrCl (49 microL) en DMF (2 mL) a 110° C bajo condiciones de microondas durante 0.5h. Se agregan más de Cs_2CO_3 (300 mg) y CH_2BrCl (160 microL), y la mezcla se calienta a 120° C durante 0.5h bajo condiciones de microondas. La mezcla cruda se diluye con EtOAc (20 mL) y se lava con solución salina (2x20 mL), se seca (Na_2SO_4), y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar un sólido (94 mg). Este material se trata con 10% Pd/C (-50 mg), cinco gotas de 37% de HCl, y gas hidrógeno (3 bar) en MeOH (20 mL) durante 2h. El catalizador se filtra, y el filtrado se concentra *in vacuo*. El sólido resultante se seca *in vacuo* para dar el ejemplo 3a1 como un sólido blanco (79 mg). LC/MS (método 25): rt 0.90 min, ELSD 99.8%, UV 95.6%. MH⁺: 232.1.

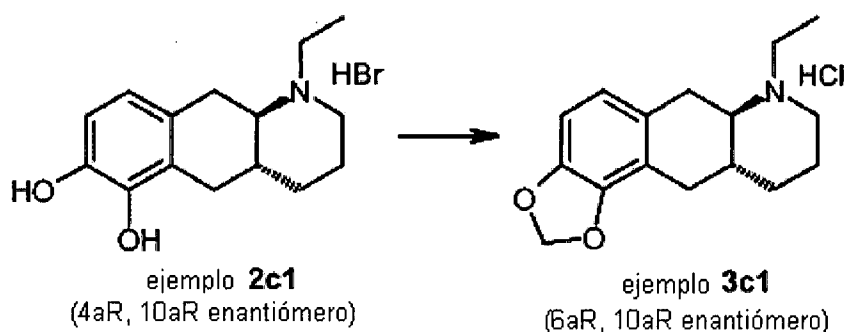
3b1 (6aR, 10aR)-7-Metil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-azaciclopenta [a] antraceno



5

El Ejemplo 2b1 (700 mg), Cs_2CO_3 (1.7 g), CH_2BrCl (0.22 mL) y DMF (5 mL) se calientan a 110° C durante 0.5h en un frasco para microondas de reactor sellado bajo irradiación de microondas. La mezcla cruda se purifica al pasarlo a través de un tapón de gel de sílice (MeOH/DCM). Rendimiento del ejemplo 3b1: 7 mg como un sólido. LC/MS (método 23 SUN): RT 0.62 min. ELSD 99.0%. UV 80.7%. MH^+ : 246.3.

3c1 clorhidrato de (6aR, 10aR)-7-Etil-6, 6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta [a] antraceno

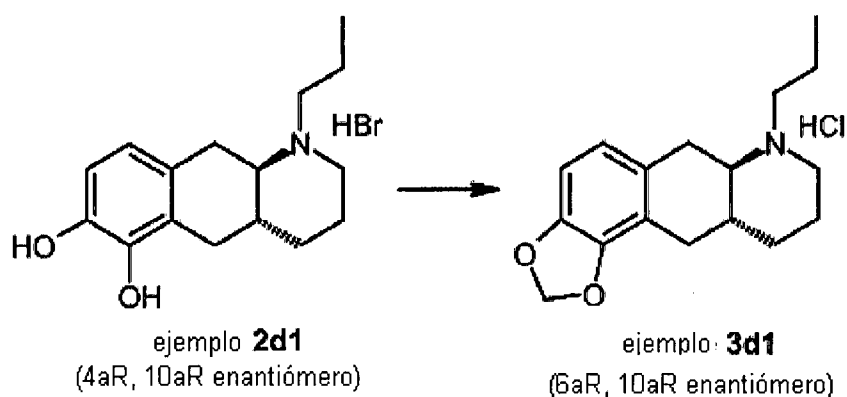


15

El Ejemplo 2c1 (475 mg), Cs_2CO_3 (1.2 g), CH_2BrCl (0.15 mL), y DMF (5 mL) se calientan a 110° C durante 0.5h en un frasco para microondas de reactor sellado

bajo irradiación de microondas. La mezcla cruda se purifica al pasarlo a través de un tapón de gel de sílice (MeOH/DCM). El material aislado se disuelve en MeOH y se agrega HCl 2 M en Et₂O seguido por Et₂O. El producto precipitado se aísla mediante filtración y se seca *in vacuo*. Rendimiento del ejemplo 3c1: 15 mg como un sólido. LC/MS (método 23). RT 0.87 min. ELSD 94.8%. UV 90.9%. MH⁺: 260.0.

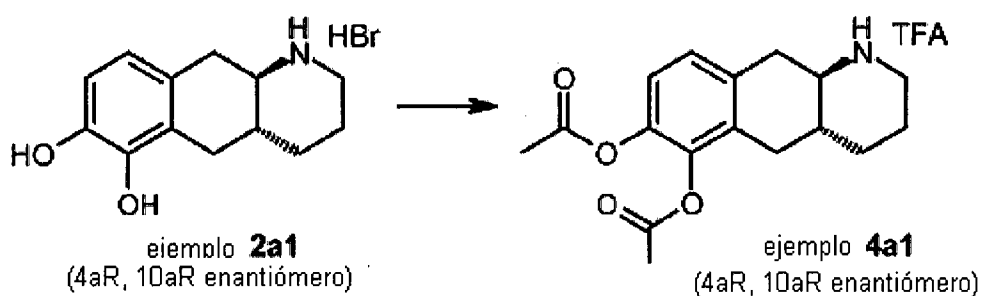
3d1 clorhidrato de (6aR, 10aR)-7-n-Propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxo-7-aza- ciclopentaf] antraceno



10

El Ejemplo 2d1 (7.80 g), Cs₂CO₃ (18.6 g), CH₂BrCl (2.2 mL), y DMF (180 mL) se calientan a 100° C durante 1h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción cruda se agrega al embudo de separación y se diluye con hielo/agua (300 mL). La mezcla resultante se extrae con Et₂O (3x300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (200 mL), se secan (MgSO₄) y se concentran *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/MeOH) para proporcionar un sólido rojo pálido, que se disuelve en MeOH (25 mL) y se precipita como la sal de clorhidrato mediante adición de HCl 2 M en Et₂O (20 mL) y Et₂O (100 mL). El producto precipitado se aísla mediante filtración y se seca *in vacuo*. Rendimiento del ejemplo 3d1: 5.1 g. LC/MS (método 111): RT 0.70 min. ELSD 100%. UV 97.0%. MH⁺: 274.0.

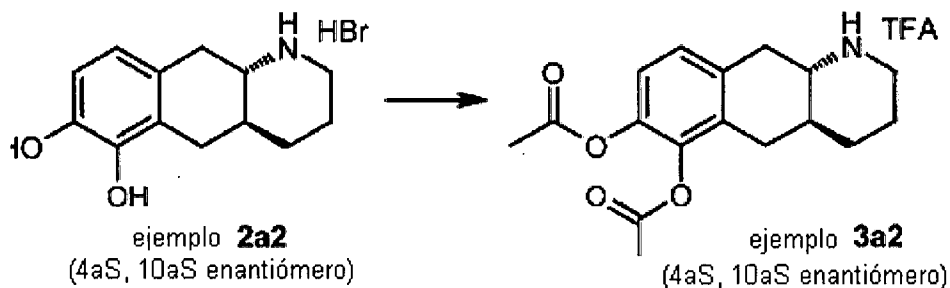
4a1 trifluoroacetato de éster de (4aR, 10aR)-7-acetoxi-1,2,3,4,4a,5, 10,10a-octahidro-benzo[g] quinolin-6-ilo de ácido acético



Se agrega AcCl a una suspensión agitada del ejemplo 2^a1 (90 mg) en DCM (1 mL) y TFA (3 mL). La solución se agita a ta durante 2.5h. antes se concentra *in vacuo*.

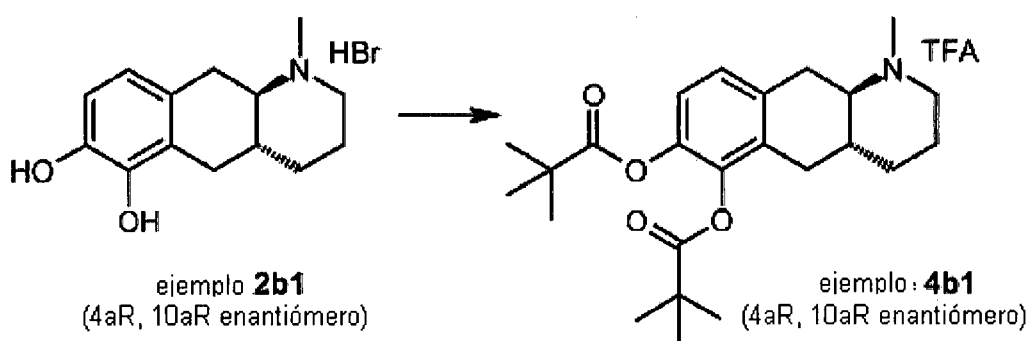
El residuo se somete a purificación con LC/MS preparativo. Las fracciones que
10 contienen en ejemplo 4a1 se agrupan y el acetonitrilo se remueve mediante
concentración *in vacuo*. La solución acuosa resultante se liofiliza *in vacuo*.
Rendimiento del ejemplo 4a1: 49 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 14):
RT 1.33 min, ELSD 99.5%, UV 98.7%. MH⁺: 304.0.

15 **4a2** trifluoroacetato de éster de (4aR, 10aR)-7-acetoxi-1,2, 3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6-ilo de ácido acético



El procedimiento descrito por el ejemplo 4^a1 se sigue partiendo de ejemplo 2a2 (30 mg). Rendimiento del ejemplo 4a2: 21 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 14): RT 1.33 min, ELSD 99.5%, UV 98.5. MH⁺: 304.0.

- 5 **4b1** trifluoroacetato de éster de (4aR,10aR)-7-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6-ilo de ácido 2,2-Dimetil-propiónico

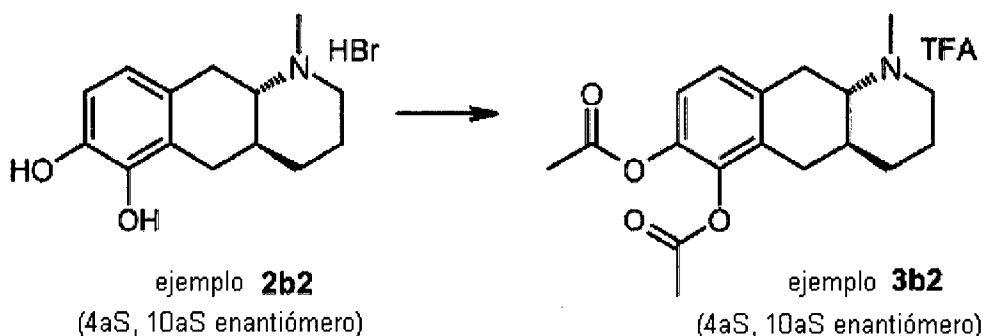


10

Se agrega PivCl (0.064 mL) a una solución agitada del ejemplo 2b1 (41 mg) en TFA (0.7 mL) a 0° C. La solución se agita a 0° C durante 5 min después de lo cual se agrega más PivCl (0.128 mL). La solución se agita a ta durante 2h, antes se concentra *in vacuo* y el residuo se somete a purificación con LC/MS preparativo.

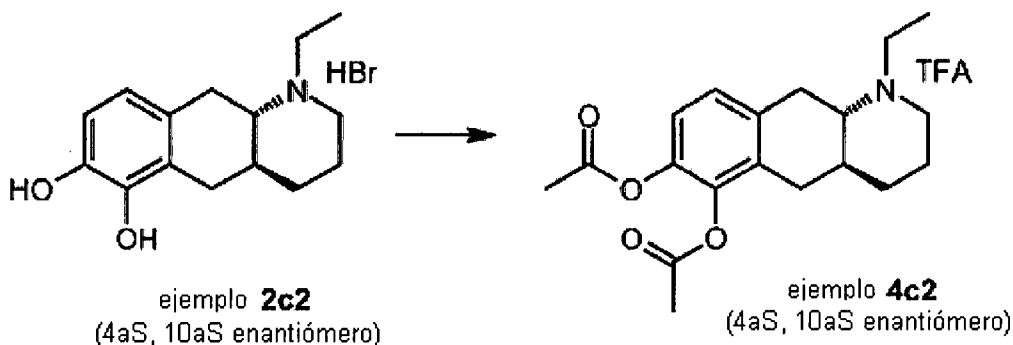
- 15 Las fracciones que contienen el ejemplo 4bl se agrupan, el acetonitrilo se remueve mediante concentración *in vacuo*, y el residuo acuoso se liofiliza *in vacuo* para dar el producto. Rendimiento del ejemplo 4b1: 7 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 14): RT 2.27 min, ELSD 99.6%, UV 77.6%. MH⁺: 401.2.

- 20 **4b2** trifluoroacetato de éster de (4aS,10aS)-6-acetoxi-1-metil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-ilo de ácido acético



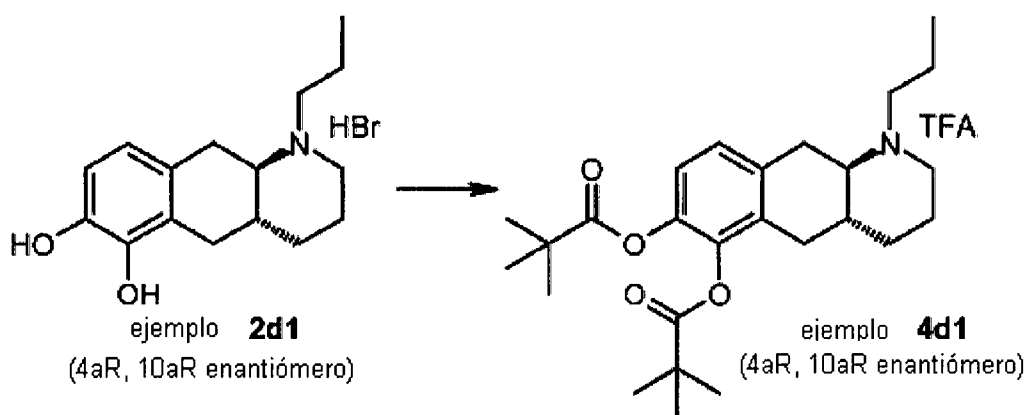
Se trata el Ejemplo 2b2 (18 mg) con AcCl (56 micro-L) en TFA (0.5 mL) a temperatura ambiente durante ~ 1h. La mezcla cruda se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica mediante LC/MS preparativo. Las fracciones que contienen el ejemplo 4b2 se agrupan, el acetonitrilo se remueve mediante concentración *in vacuo*, y el residuo acuoso se liofiliza *in vacuo* para dar el producto. Rendimiento del ejemplo 4b2: 6 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 14): RT 1.33 min, ELSD 99.8%, UV 93.7%. MH⁺: 318.0.

4c2 trifluoroacetato de éster de (4aS,10aS)-6-acetoxi-1-etil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-ilo de ácido acético



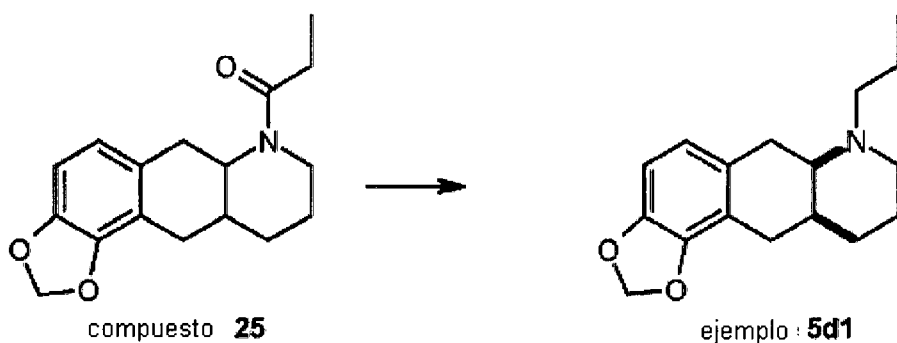
Preparado como el ejemplo 4b1 a partir del ejemplo 2c2 (32 mg). Rendimiento del ejemplo 4c2: 7 mg como un sólido. LC/MS (método 14): RT 1.41 min, ELSD 98.6%, UV 53.2%. MH⁺: 332.2.

4d1 trifluoroacetato de éster de (4aR,10aR)-7-(2,2-dimetil-propioniloxi)-1-n-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-6-ilo de ácido 2,2-Dimetil-propiónico



Se prepara el Ejemplo 4d1 en una forma similar como el ejemplo 4b1 partiendo del ejemplo 2d1 (44 mg). Rendimiento del ejemplo 4d1: 14 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 14): RT 2.45 min, ELSD 97.7%, UV 83.9%. MH⁺: 430.2.

5d1 *cis*-7-Propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza- ciclopenta[a]antraceno racémico



El Compuesto 25 (0.34 g disuelto en THF (5 mL)) se agrega a una suspensión de LAH (0.3 g) en THF (5 mL) a 0° C. La mezcla se agita durante 40 min, antes se apaga con hielo/agua y se basifica con 27% de NaOH acuoso. El producto se

extrae en 2-metil-THF. La capa orgánica se lava con NaHCO_3 acuoso saturado, se seca (MgSO_4), y se concentra *in vacuo*. El residuo se disuelve en MeOH (3 mL) y se trata con unos pocos mg de 5% de Pd/C, 37% de HCl acuoso (10 gotas), y gas hidrógeno (3 bar) a 50° C durante ~1h y adicionalmente a 1 bar presión de hidrógeno) durante la noche. A la siguiente mañana, se agregan unos pocos mg de 5% de Pd/C adicionales, y la mezcla se hidrogena (3 bar) a 50° C durante la noche (este procedimiento se repite varias veces guante un total de cuatro días). El catalizador se filtra, y el filtrado se concentra *in vacuo*. El residuo se particiona entre NaOH acuoso 2M y DCM. La capa orgánica se lava con NaHCO_3 acuoso saturado, se seca (MgSO_4), y se diluye con HCl 2M en Et_2O y se concentra *in vacuo*. El residuo se disuelve en MeOH, y se trata con HCl 2M en Et_2O a 0° C. El producto precipitado se aísla mediante filtración. Rendimiento del ejemplo 5d1: 53 mg como un sólido blanco. LC/MS (método 111): RT 0.71 min, ELSD 100%, UV 61%. MH^+ : 274.1.

Abreviaturas y lista de los productos químicos utilizados

Se utilizan las siguientes abreviaturas. Este párrafo también describe los productos químicos utilizados junto con su origen comercial (no incluidos los disolventes estándar).

AgCl = cloruro de acetilo (por ejemplo, Aldrich 23,957-7). Ac = acetilcolina. AcOH = ácido acético. AD = enfermedad de Alzheimer. ADME = absorción-distribución-metabolismo- excreción. Bromuro de alilo (por ejemplo, Fluka 05870) AlCl_3 = cloruro de aluminio (por ejemplo, Aldrich 29,471-3). A_D = rotación óptica específica. BBr_3 = tribromuro de boro (utilizado como solución de DCM; Aldrich 17,893-4). BoC_2O = anhídrido BOC/ dicarbonato de di-t-butilo (por ejemplo, Aldrich 19,913-3).

Solución salina= solución acuosa saturada de cloruro de sodio. SC = albúmina de suero bovino. (s-butil)litio (usado como c solución de *ciclo*-hexano, por ejemplo, Aldrich 19,559-6). cAMP = adenosín monofosfato cíclico. Celita = ayuda de filtro. CH₂BrCl = bromoclorometano (Aldrich 13,526-7). CH₃I = yoduro de metilo/yodometano (por ejemplo, Aldrich 28,956-6). Células CHO = células de ovario de hámster Chino. ClAcCl = cloruro cloroacetilo (por ejemplo, Aldrich 10,449-3). Cs₂CO₃ = Carbonato de cesio (Aldrich 441902). CuI = Yoduro de cobre (I) (Aldrich 215554). Ciclobutanona (por ejemplo, Aldrich C9 ,600-1). ciclo-propil bromuro de metilo/(bromometil)-ciclo-propano (Aldrich 24,240-3). DA, dopamina.

10 D1 = receptor de dopamina D1. D2 = receptor de dopamina D2. D3 = receptor de dopamina D3. D4 = receptor de dopamina D4. D5 = receptor de dopamina D5. DCM = diclorometano/cloruro de metileno. 1,6-dibromo-2-naftol (por ejemplo, Aldrich D4, 180-5). DMF = dimetilformamida. DMSO = dimetil sulfóxido. L-DOPA = (levo)-3,4-dihidroxi fenilalanina. DOPAC = ácido 3,4- dihidroxifenil acético

15 (metabolito DA). EC₅₀ = concentración requerida para inducir una respuesta a medio camino entre el punto de partida y la respuesta máxima para el compuesto en cuestión. ELSD = detección evaporativa por dispersión de luz. Et₃N = amina trietilo. Et₂NH = amina dietílica. EtOAc = acetato de etilo. Etil 2-cloro-nicotinato (por ejemplo, ABCR AV20359). 99% de EtOH = etanol absoluto. Bromuro de etil

20 magnesio (utilizado como una solución de 3 M en Et₂O; Aldrich 18,987-1). Et₂O = éter dietílico. [(1-Ethoxyciclopropil)-oxi]trimetilsilano (Aldrich 332739). Etilenglicol = 1,2-etanodiol. 35% de H₂O₂ = 35% de solución acuosa peróxido de hidrógeno (por ejemplo, Aldrich 34,988-7). FLIPR = lector de placas de imagen fluorométrico. FSB = suero bovino fetal, h = horas. 48% de HBr = 48% de solución acuosa de bromuro

25 de hidrógeno. 18%/37% de HCl = 18%/37% de solución acuosa de ácido clorhídrico. HCl 1 M/2 M HCl = 1 M/2 M solución acuosa de ácido clorhídrico (a menos que se indique específicamente como una solución 2 M de Et₂O, que está

disponible comercialmente, por ejemplo, Aldrich 45,518-0). HMPA = triamida hexametilfosforica. HVA = ácido homovanílico (metabolito DA). i = iso. IBMX = 3-i-butil-1-metilxantinas. i.d. = Diámetro interior. 1-yodopropano (por ejemplo, Aldrich 17,188-3). K_2CO_3 = carbonato de potasio (por ejemplo, Aldrich 20,961-9). $KMnO_4$ = permanganato de potasio (por ejemplo, Aldrich 39,912-4). KO = transgénico. LDA = litio di-i-propilamida (utilizado como una solución THF/heptano/etilbenceno; Fluka 62491). LC/MS = cromatografía líquida de alto desempeño/espectrometría de masas. LAH = hidruro de litio y aluminio (utilizado como una solución de THF 1M; Aldrich 21,277-6). LiCl = cloruro de litio (por ejemplo, Aldrich 31,046-8). L-Selectrida = tri-s-butilborohidruro de litio (utilizado como una solución de THF 1M; Aldrich 17,849-7). MDO = metileno-di-Oxi. MED = dosis mínima efectiva. $MED_{Nemonaprida}$ = dosis mínima efectiva en la presencia de Nemonaprida. MeOH = metanol, cloruro de metoxiacetilo (por ejemplo, Aldrich M965-3). min = minutos. MBD = disfunción cerebral mínima. 2-metil-THF (por ejemplo, Aldrich 41,424-7). MPTP = 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. MTBE = metil t-butil éter, n = normal. $NaCNBH_3$ = Cianoborohidruro de sodio (Aldrich 15,615-9). $Na_2S_2O_3$ = bisulfito de sodio (utilizado como una solución acuosa al 38-40%, por ejemplo, Riedel 13438). NaH = hidruro de sodio (utilizado como una dispersión de 60%, Aldrich 45,291-2). $NaIO_4$ = peryodato de sodio (por ejemplo, Aldrich 31,144-8). NaOH 1 M/9 M = solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M/9 M. NaOMe = metóxido de sodio (utilizado como una ca. Solución al 5 M en metanol, por ejemplo, Aldrich 15,625-6). NPA = N-n-propil apomorfina. 6-OHDA = 6-hidroxidopamina. PBS = amortiguador de fosfato salino (0,02 M de amortiguador fosfato de sodio con cloruro de sodio 0,15 M, pH ajustado a 7,4). PD = enfermedad de Parkinson. PFC = corteza prefrontal. Pd/C = paladio sobre carbón (por ejemplo, Aldrich 20,569-9). $Pd(OAc)_2$ = acetato de paladio (II), (Alfa Aesar 010516). Alcohol de piperonilo (por ejemplo, Aldrich P-4, 940-6). PK = farmacocinética. PLMD =

trastorno del movimiento periódico de las extremidades. Cloruro de propargílico (por ejemplo, Aldrich 14,399-5). Propionaldehído (por ejemplo, Aldrich 58,812-4). PTSA = hidrato de ácido sulfónico de *para*-tolueno (por ejemplo, Aldrich 40,288-5). PivCl = cloruro de pivaloilo/cloruro de trimetil acetilo (por ejemplo, Aldrich T7 ,260-5). RLS = síndrome de piernas inquietas, RT = temperatura ambiente. TR = tiempo de retención, s = *secundario*, NaHCO₃ sat.= solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, NH₄Cl sat. = solución acuosa saturada de cloruro de amonio. SC = subcutánea. SFC = cromatografía flash supercrítica. Metal de sodio (por ejemplo, Aldrich 28,205-7). t = *terciario*. TBAI = yoduro de tetra-*n*-butil amonio (por ejemplo, Aldrich 14,077-5). TFA: ácido trifluoroacético. TFAA = anhídrido de ácido trifluoroacético. THF = tetrahidrofurano (secado sobre tamices moleculares de 4Å). TLC = cromatografía de capa fina. CH(OCH₃)₃ = ortoformato de trimetilo (por ejemplo, Aldrich 30,547-2). UV = pureza ultravioleta (a 254 nm a menos que se indique de otra forma).

Pruebas Farmacológicas

Ensayo de cAMP D1

Se mide la capacidad de los compuestos que estimulan o inhiben el receptor D1 que median la formación de cAMP en las células CHO que expresan establemente el receptor D1 recombinante humano de la siguiente manera. Las células se siembran en placas de 96 pozos a una concentración de 11.000 células/pozo 3 días antes de la prueba. En el día del experimento, las células se lavan una vez en el amortiguador G precalentado (1 mM de MgCl₂, 0,9 de CaCl₂ mm, 1 mM de IBMX (3-*i*-butil-1-metilxantinas) en PBS (salina amortiguada con fosfato)) y el ensayo se inicia por la adición de 100 micro-L de una mezcla de 30 nM de A68930

y compuestos de prueba diluidos en amortiguador G (antagonismo) o compuestos de prueba diluidos en amortiguador G (agonismo).

Las células se incuban durante 20 minutos a 37° C y la reacción se detiene por la adición de 100 micro-L de amortiguador S (0,1 M de HCl y 0,1 mM de CaCl₂) y las placas se colocan a 4° C durante 1h. Se agrega 68 micro-L de amortiguador N (0,15 M de NaOH y 60 mM NaOAc) y las placas se agitan durante 10 minutos. 60 micro-L de la reacción se transfieren al cAMP de FlashPlates (DuPont NEN) que contiene 40 micro-L de acetato de sodio 60 mM pH 6,2 y se agrega 100 micro-L de mezcla IC (50 mM de acetato de sodio pH 6,2, el 0,1% de azida de sodio, 12 mM de CaCl₂, 1% de BSA (albúmina de suero bovino) y 0,15 micro-Ci/mL ¹²⁵I-cAMP). Después de una incubación de 18h a 4° C, las placas se lavan una vez y se cuentan en un contador TRILUX Wallac.

15 Ensayo de cAMP D2

La capacidad de los compuestos que estimulan o inhiben la inhibición de los receptores D2 que median la formación de cAMP en células CHO transfectadas con el receptor D2 humano se mide como sigue. Las células se siembran en placas de 96 pozos a una concentración de 8000 células/pozo 3 días antes del experimento. En el día del experimento, las células se lavan una vez en el amortiguador G precalentado (1 mM de MgCl₂, 0,9 de CaCl₂ mm, 1 mM de IBMX en PBS) y el ensayo se inicia por la adición de 100 micro-L de una mezcla de 1 micro-M Quinpirol, 10 micro-M de forskolina y el compuesto de ensayo en el amortiguador G (antagonismo) o 10 micro-M de forskolina y el compuesto de ensayo en el amortiguador G (agonismo).

Las células se incuban 20 minutos a 37° C y la reacción se detiene por la adición de 100 micro-L de amortiguador S (0,1 M de HCl y 0,1 mM de CaCl₂) y las placas se colocan a 4° C durante 1h. Se agregan 68 micro-L de amortiguador N (0,15 M de NaOH y acetato de sodio 60 mM) y las placas se agitan durante 10 minutos. 60
5 micro-L de la reacción se transfieren al cAMP de FlashPlates (DuPont NEN) que contiene 40 micro-L de 60 mM de NaOAc pH 6,2 y se agrega 100 micro-L de mezcla IC (50 mM de NaOAc pH 6,2, 0,1% de azida de sodio, 12 mM de CaCl₂, 1% de BSA y 0,15% de micro-Ci/ml ¹²⁵I-cAMP). Después de una incubación de 18h a 4° C, las placas se lavan una vez y se cuenta en un contador TRILUX
10 Wallac.

Ensayo D5

La estimulación depende de la concentración de liberación de Ca²⁺ intracelular de
15 la dopamina en células CHO-Ga16 transfectadas HD5. Las células se cargan con fluoro-4, un colorante indicador de calcio, durante 1h. Se monitorea la respuesta de calcio (cambio de fluorescencia) por FLIPR (lector de placas de imagen fluorométrico) durante 2,5 min. Se promedian las respuestas de los picos (EC₅₀) de los pozos duplicados para cada punto de datos y se representa con las
20 concentraciones del fármaco (Figura 1 para dopamina).

Se construyen las curvas de efectos de concentración a los agonistas al agregar de diferentes concentraciones a diferentes pozos utilizando un lector de placa de imágenes de fluorescencia (FLIPR™) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se
25 ajustan las curvas con la ecuación de respuesta de dosis simoidal = $I_{max}/(1 + (EC_{50}/[Agonista])^n)$, cuando el valor EC₅₀ es la concentración de agonista que

produce la activación de media máxima, y n es el coeficiente de Hill. Se hacen los ajustes utilizando el software Prism Graphpad 4 (San Diego, CA).

Disecciones D1/D2

5

Los agonistas de dopamina pueden tener actividad en cualquiera de los receptores similares a D1, los receptores similares a D2, o ambos. Hemos utilizado la respuesta de la rotación en ratas con lesiones unilaterales 6-OHDA para evaluar los compuestos por su capacidad para estimular ambos tipos de receptores e inducir la rotación [Ungerstedt, Arbuthnott; Brain Res., 24, 485 (1970); Setler, Sarau, Zirkle, Saunders; Eur. J. Pharmacol, 50 (4), 419 (1978); Ungerstedt, Herrera-Marschitz, Jungnelius, Ståhle, Tossman, Zetterström, en "Advances in Dopamine Research" (Kohsaka, ed.), Pergamon Press, Oxford, p. 219 (1982)]. Los experimentos consisten en determinar una dosis efectiva mínima (MED) para inducir la rotación para el compuesto en cuestión. Una vez que se ha determinado un MED, un segundo experimento se realiza para determinar el MED del compuesto para superar el bloqueo de Nemonaprida ($MED_{Nemonaprida}$). La Nemonaprida es un antagonista similar a D2 que bloquea los receptores similares a D2, por lo tanto cualquier rotación observada dependerá de la actividad en el receptor similar a D1. Por último, una vez que la $MED_{Nemonaprida}$ se conoce se ejecuta un tercer experimento utilizando la dosis $MED_{Nemonaprida}$ y observando el efecto del antagonista similar a D1, SCH 23390 solo, el antagonista similar a D2, la Nemonaprida sola y, finalmente, el efecto del tratamiento combinado con SCH 23390 y Nemonaprida. Este tercer experimento confirma la actividad del compuesto, tanto en los receptores, como en el antagonista sólo se puede inhibir parcialmente la respuesta de rotación inducida por el compuesto de prueba, mientras que el tratamiento combinado bloquea completamente todas las

10

15

20

25

rotaciones en las ratas [Arnt, Hytell; Psychopharmacology, 85 (3), 346 (1985); Sonsalla, Manzino, Heikkila; J. Pharmacol Exp. Ther., 247 (1), 180 (1988)]. Este modelo se valida con Apomorfina como la prueba compuesto de principio para agonistas similares a D1/similares a D2 mezclados.

5

Modelo de superioridad

La apomorfina y L-DOPA son capaces de revertir los déficit de motilidad en un modelo de ratón de agotamiento de dopamina grave. La apomorfina y L-DOPA estimulan los receptores de dopamina similares a D1 y D2. El pramipexol, un agonista de los receptores similares D2 es ineficaz en este modelo. Algunos de los compuestos incluidos aquí se han probado en este modelo y muestran un perfil similar a la Apomorfina y L-DOPA en que son capaces de restaurar la locomoción en los ratones. De esta manera, estos compuestos son "superiores" a otros compuestos, tales como Pramipexol, que solo objetivan los receptores similares a D2.

Modelo de Discinesia

Se estudia el perfil ddiscinético de algunos de los compuestos de la invención utilizando un modelo animal descrito en la literatura [Lundblad, Andersson, Winkler, Kirik, Wierup, Cenci; Eur. J. Neurosci., 15 (1), 120 (2002)]. En este paradigma, algunos de los compuestos de la invención dan menos discinesias de L-dopa o Apomorfina animales neófitos al tratamiento de fármacos. Algunos de los compuestos de la invención reducen adicionalmente la L-DOPA inducida por disquinesias significativamente más que las observadas cuando se cambia los animales de L-DOPA a pramipexol.

Métodos - Cultivo Celular

Se hacen construcciones de expresión D5 (HD5) humanas utilizando un vector pEXJ modificado. Una estirpe celular estable que expresa una proteína Galpha 16 G promiscua (CHO-Ga16) se compra de (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las células se cultivan en medios HAMS F-12 (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contienen 10% de FSB (suero bovino fetal), 1% de L-glutamina y 1% de penicilina/estreptomicina (P/S) a 37° C en 5% de CO₂. 48 horas antes del ensayo, las células CHO-GA16 se transfectan transitoriamente con ADN del receptor HD5 utilizando un método de lipofectamina Plus (Invitrogen, Carlsbad, CA), y se les permite crecer durante 1 día en el suero y medio libre de P/S. 24 horas antes del ensayo, se siembran las células CHO-GA16 transfectadas HD5 a una densidad de 10.000 células por pozo en placas de 384 pozos negras de paredes de base clara pretratadas con poli-D-lisina (Becton Dickinson, USA). Las células luego se cultivan en los medios de crecimiento celular HAMS F-12 que contienen 1,5% de FBS, 1% de L-glutamina y 1% de penicilina/estreptomicina (P/S) a 37° C en 5% de CO

Métodos - ensayos de movilización de calcio intracelular

Para las mediciones de la concentración de calcio libre intracelular ($[Ca^{2+}]_i$), el medio de cultivo se reemplaza con un amortiguador de carga recién preparada. El amortiguador de carga contiene 1X HBSS (Invitrogen), HEPES 20 mM (Sigma), 0,1% de BSA (Sigma), 1,5 micro-M de fluoro-4-AM (Molecular Probes), y 2,5 mM de probenecid (preparados frescos) (Sigma). Las placas se incuban durante 1h a 37° C y 5% de CO₂ y se lava tres veces con amortiguador de lavado. El

amortiguador de lavado contiene los mismos componentes que el amortiguador de carga con exclusión de Fluo-4-AM. Las células luego se colocan en un lector de placas de imágenes de fluorescencia (FLIPR TM, Molecular Devices) para monitorear la fluorescencia de células antes y después de la adición de varios compuestos.

Los compuestos de interés se diluyen en amortiguador de lavado a una concentración final de 4X y alícuotas en una placa de fondo plano. El tinte se excita en los 488 nm de longitud de onda utilizando un láser de ión argón y la señal se detecta utilizando el estándar de emisión de 510-570 nm [Sullivan, Tucker, Dale; Methods Mol. Biol., 114, 125 (1999)]. Las curvas de efectos de concentración de los agonistas se construyen mediante la adición de diferentes concentraciones a los diferentes pozos. Se mide la fluorescencia relativa al sustraer los basales de la fluorescencia pico después de la adición de los fármacos. Se recolectan los datos y se analizan utilizando el software FLIPR TM y GraphPad Prism 4.

Las actividades antagonistas de los compuestos se ensayan para su inhibición de la señal provocada por los ligandos agonistas. Las células se pre-incuban con los compuestos en concentraciones incrementadas, y luego se estimulan con los agonistas utilizando los métodos descritos anteriormente.

Ensayo de Hepatocitos *in vitro*

Los hepatocitos de rata macho criopreservados agrupados (Sprague Dawley), y hepatocitos humanos agrupados de 10 donantes (mujeres y hombres) se adquieren de *In vitro* Technologies Inc., BA, USA. Se descongelan las células a

37° C en un baño de agua, las células vivas se cuentan y se siembran en un total de 100 micro-L en el medio de Eagle modificado de Dulbecco (alta glucosa) con 5 mM de amortiguador Hepes en placas de 96 pozos, cada pozo con 250.000 y 500.000 células/mL de los hepatocitos de ratas y humanos, respectivamente. Se

5 inicia la incubación después de 15 minutos de pre-incubación y se detiene en los puntos de tiempo de 0, 5, 15, 30 y 60 minutos para los hepatocitos de ratas y en el 0, 30, 60, 90 y 120 min para los hepatocitos humanos. Se detienen las incubaciones por la adición de un volumen igual de acetonitrilo enfriado con hielo que contiene 10% de HCl 1 M. Luego de la centrifugación, 20 micro-L de los

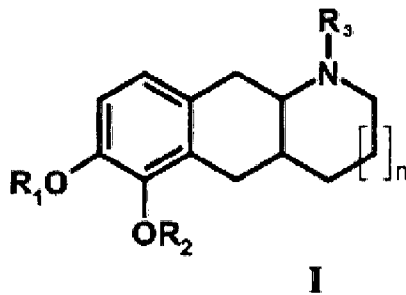
10 sobrenadantes se inyectan en una columna de HPLC Atlantis DC18 3 micro-m, 150 x 2,1 mm id (Waters, MA, USA). La fase móvil tiene la siguiente composición: A: 5% de acetonitrilo, 95% de H₂O, 3,7 ml/l 25% de NH₃ acuoso, 1,8 mL/L de ácido fórmico. Fase móvil B: 100% de acetonitrilo y 0,1% de ácido fórmico. El índice de flujo es de 0,3 ml/min. El gradiente opera de 0% a 75% de B a partir de 5 min a 20

15 min y el efluente se analiza utilizando un espectrómetro de masas Q-TOFmicro (Waters, MA, USA). Se confirma la formación del producto/ por mediciones de la masa exacta y la comparación con un estándar sintetizada dando tiempos de retención que coinciden.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica:

- 5 1. Un compuesto que tiene la estructura I



- en donde $n = 0, 1$

10

- en donde R_1 y R_2 se fusionan y forman un grupo metileno (CH_2), un grupo carbonilo (C=O), o un grupo oxalilo (O=C-C=O)

- R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *ciclo*-propilo, *ciclo*-butilo, alilo, propargilo, hidroxietilo, 3-fluoropropilo y 2-fluoroetilo, y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, alilo, y propargilo, tal como metilo y *n*-propilo.

20

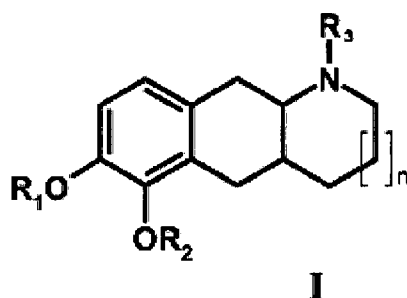
3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste de *ciclo-propilo*, *ciclo-butilo*, e hidroxietilo.
- 5 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde $n = 0$.
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde $n = 1$.
- 10 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizado adicionalmente por ser el *trans*-diastereoisómero sustancialmente puro.
- 15 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R_1 y R_2 se fusionan y forman un grupo metileno (CH_2).
- 20 8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde $n=1$, caracterizado adicionalmente por ser el (6aR,10aR)-enantiómero sustancialmente puro.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:
- 25

- (6aR,10aR)-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a] antraceno
- 5 • (6aR, 10aR)-7-metil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-azaciclopenta[a] antraceno
- (6aR,10aR)-7-etil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a] antraceno
- 10 • (6aR, 10aR)-7-n-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a] antraceno

, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 15 10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8 en donde R_1 y R_2 se fusionan y forman un grupo metileno (CH_2), y R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y *n*-propilo, tal como metilo y *n*-propilo.
- 20 11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6 en donde $n=0$, R_1 y R_2 se fusionan y forman un grupo metileno (CH_2), y R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y *n*-propilo.
- 25 12. El uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes como un medicamento.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I y uno o más portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables, el compuesto de Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



- en donde $n = 0, 1$

- en donde R_1 y R_2 se fusionan y forman un grupo metileno (CH_2), un grupo carbonilo (C=O), o un grupo oxalilo (O=C-C=O)
- R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *ciclo*-propilo, *ciclo*-butilo, alilo, propargilo e hidroxietilo,

, y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R_1 y R_2 se fusionan y forman un grupo metileno (CH_2), y R_3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y *n*-propilo, para administración no oral.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 para administración transdérmica, nasal, bucal, intramuscular, parenteral, o subcutánea.
- 5 16. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en donde el compuesto de Fórmula I es un diastereómero sustancialmente puro o es un enantiómero sustancialmente puro.
- 10 17. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos en un mamífero.
- 15 18. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad de Parkinson o enfermedad de Huntington en un mamífero.
- 20 19. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de sicosis, impotencia, falla renal, falla cardíaca, o hipertensión en un mamífero.
- 25 20. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de deterioro cognitivo en un mamífero.

21. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de síndrome de piernas inquietas (RLS) o trastorno del movimiento periódico de extremidades (PLMD) en un mamífero.
22. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de movimiento, pobreza de movimiento, trastornos discinéticos, trastornos de marcha o temblor de intención en un mamífero.
23. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de discinesias en un mamífero.
24. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastorno bipolar y ansiedad en un mamífero.
25. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de deterioro cognitivo asociado con un trastorno o enfermedad seleccionada de esquizofrenia,

enfermedad de Parkinson, demencia tal como demencia por SIDA, trastorno de ansiedad, deterioro de la memoria asociada con la edad, depresión, que incluye depresión mayor, en particular en los ancianos, enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD) o trastorno de tensión post-traumática (PTSD) en un mamífero.

26. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17-25 en la cual en la cual el mamífero es un sujeto humano.

10 27. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos en un mamífero.

15 28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 para el tratamiento de enfermedad de Parkinson o enfermedad de Huntington en un mamífero.

20 29. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de sicosis, impotencia, falla renal, falla cardíaca, o hipertensión en un mamífero.

30. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de deterioro cognitivo en un mamífero.

25 31. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para el

tratamiento de síndrome de piernas inquietas (RLS) o trastorno del movimiento periódico de extremidades (PLMD) en un mamífero.

- 5 32. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de trastornos de movimiento, pobreza de movimiento, trastornos discinéticos, trastornos de marcha, o temblor de intención en un mamífero.
- 10 33. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de discinesias en un mamífero.
- 15 34. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de depresión, trastorno bipolar y ansiedad en un mamífero.
- 20 35. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de deterioro cognitivo asociado con un trastorno o enfermedad seleccionada de esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia tal como demencia por SIDA, trastorno de ansiedad, deterioro de la memoria asociada con la edad, depresión, que incluye depresión mayor, en particular en los ancianos, enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad y
- 25 déficit de atención (ADHD) o trastorno de tensión post-traumática (PTSD) en un mamífero.

36. El compuesto para el tratamiento acuerdo con la Reivindicación 27-35 en la cual el mamífero es un sujeto humano.

5 37. Un método para tratar un mamífero que sufre de un trastorno neurodegenerativo tal como enfermedad de Parkinson o enfermedad de Huntington que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 38. Un método para tratar un mamífero que sufre de sicosis, impotencia, falla renal, falla cardíaca o hipertensión, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 39. Un método para tratar un mamífero que sufre de deterioro cognitivo, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 40. Un método para tratar un mamífero que sufre de síndrome de piernas inquietas (RLS) o trastorno del movimiento periódico de extremidades (PLMD), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de este.

25

41. Un método para tratar un mamífero que sufre de trastornos de movimiento, pobreza de movimiento, trastornos discinéticos, trastornos de marcha o temblor de intención que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.
42. Un método para tratar un mamífero que sufre de discinesias que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.
43. Un método para tratar un mamífero que sufre de depresión, tal como depresión mayor, trastorno bipolar o ansiedad que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.
44. Un método para tratar un mamífero que sufre de deterioro cognitivo asociado con un trastorno o enfermedad seleccionada de esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, demencia tal como demencia por SIDA, trastorno de ansiedad, deterioro de la memoria asociada con la edad, depresión, que incluye depresión mayor, en particular en los ancianos, enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD) o trastorno de tensión post-traumática (PTSD), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un

compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

45. El método acuerdo con la Reivindicación 37-44 en la cual el mamífero es un sujeto humano.
- 5

RESUMEN

La presente invención se relaciona con derivados de catecolamina novedosos de
Fórmula I, con procesos para su preparación, con composiciones farmacéuticas
5 que los contienen y con su uso en terapia.

1/2

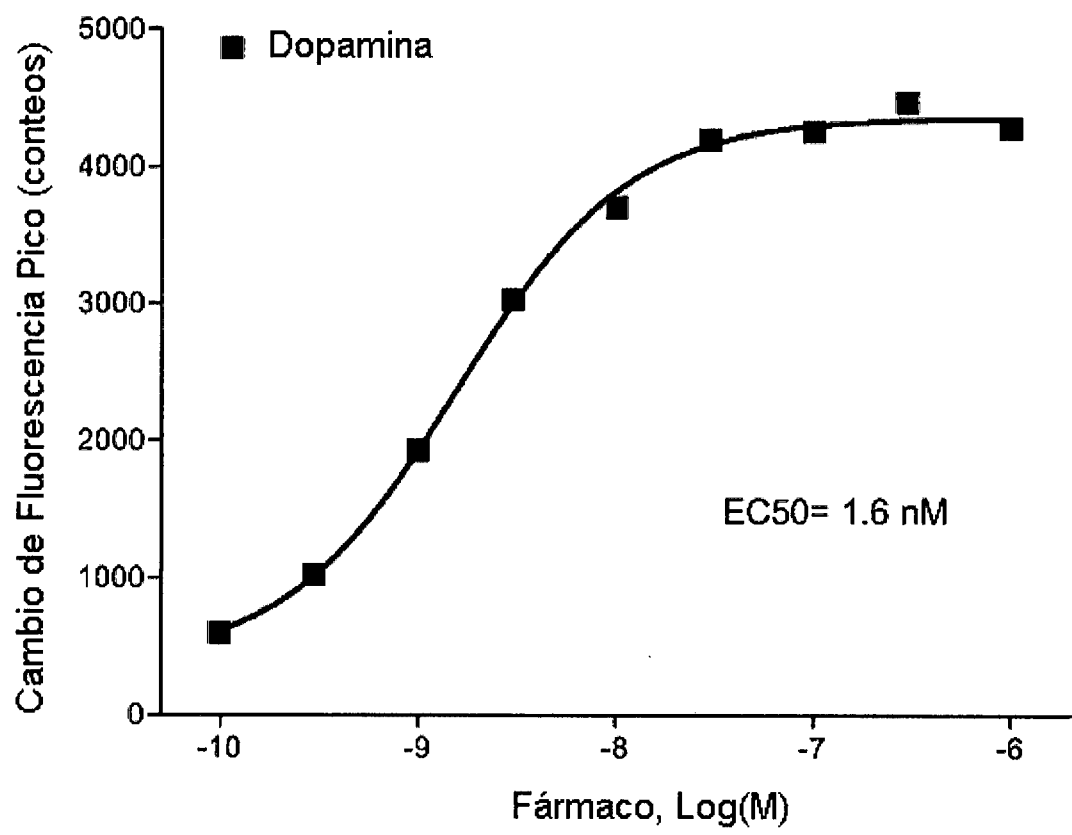
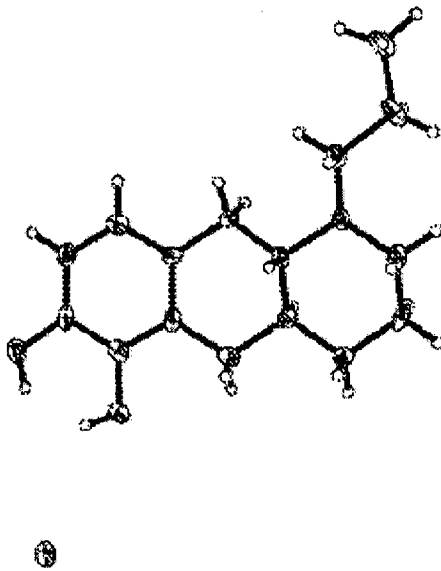


Fig.1

2/2

Estructura de cristal del ejemplo **2d2**. Se determina la configuración absoluta mediante la dispersión anómala del átomo de bromo “pesado”

5

Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2008/050214

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D491/04 A61K31/4741 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIU ET AL: "A novel synthesis and pharmacological evaluation of a potential dopamine D1/D2 agonist: 1-Propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydrobenzo[g]quinoline-6,7-diol" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 16, no. 6, 23 June 2007 (2007-06-23), pages 3438-3444, XP022558577 ISSN: 0968-0896 paragraph [0001]; table 1; compound 4	1-45

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4. November 2008

Date of mailing of the international search report

19/11/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moriggi, J

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-7

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 92,427
FECHA : DICIEMBRE 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149335- -00000-0000

Fecha: 2009-12-30 16:56:15 Dep. 2020 DIR NUEVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Lve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173644822	07/12/2009	23,955,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00
	TOTAL :	\$ 5.000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 03003 - 841 - 098 - 8

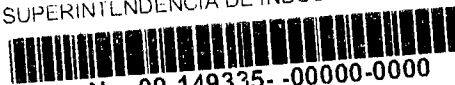
193

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 92.428
FECHA : DICIEMBRE 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149335-00000-0000

Fecha: 2009-12-30 16:56:15
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR NULVASCH
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 198

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173644822	07/12/2009	23,955,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 03003-841-098-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 92,429
FECHA : DICIEMBRE 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149335-00000-0000

Fecha: 2009-12-30 16:56:15 Dep. 2020 DIR.NULVASCOR
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASLNACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173644822	07/12/2009	23,955.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00
	TOTAL :	\$ 5.000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 03003-841-098-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 92,430
FECHA : DICIEMBRE 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149335- -00000-0000

Fecha: 2009-12-30 16:56:15 Dep. 2020 DIR.NULVASCH
Ira. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

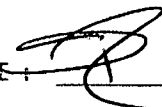
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173644822	07/12/2009	23,955,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
	TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE: 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 03003 - 841 - 098 - 8

196

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 94.033
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149335- -00000-0000

Fecha: 2009-12-30 16:56:15 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Lve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	305830	14/12/2009	91,584,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL AÑOS 13 a 16 PARA MANT	651,000.00

TOTAL :			\$ 651,000.00

SON: SEISCIENTOS CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010, 03003-84-098-8.

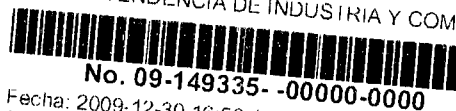
197

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 76,129
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149335- -00000-0000

Fecha: 2009-12-30 16:56:15 Dep. 2020 DIR.NULVASCH
Tra. 11 PATENTE IYII Eve. 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173644833	21/12/2009	15,460,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010: 03003 - 841 - 098 - 8

198

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 96.107
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149335- -00000-0000

Fecha: 2009-12-30 16:56:15 Dep 2020 DIR NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173644833	21/12/2009	15,460,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-00	PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS
			81,000.00
		TOTAL :	\$ 81,000.00

SON: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 03003 - 841 - 098 - 8.



No. 09-149335- -00000-0000

Fecha: 2009-12-30 16:56:15 Dep. 2020 DIR.NULVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	



Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
H.LUNDBECK A/S

REFERENCIA	Radicación No.	9 149335
	Solicitud internacional	PCT/DK2008/050214
	Fecha inicio fase nacional	31/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>0 47 517</u>

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **09 ABR. 2010**
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia