Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04110419 00000000 Folios: 485 ción
Fecha (AMD): 2004-11-03 16:35:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **ORION CORPORATION** sociedad constituida y existente bajo las leyes del Finlandia Dirección: Orionintie 1, FIN-02200 Espoo, Finlandia Domicilio: Espoo, Finlandia	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax:: 217 92 11 E-mail: clientes@camyp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____Número: 438.019 T.P. 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **David DIN BELLE**, Louhentie 13 A 5, FIN-02130 Espoo, Finlandia
2. **Reija JOKELA**, Palkkatilankatu 8 C 27, FIN-00240 Helsinki, Finlandia
3. **Arto TOLVANEN**, Tontunmäentie 25 B, FIN-02200 Espoo, Finlandia
4. **Antti HAAPALINNA**, Markulantie 8 A, FIN-20360 Turku, Finlandia
5. **Arto KARJALAINEN**, Alberganesplanadi 11 A 13, FIN-02600 Espoo, Finlandia
6. **Jukka SALLINEN**, Puutarhakatu 24 C 32, FIN-20100 Turku, Finlandia
7. **Jari RATILAINEN**, Liksenjoentie 54, FIN- 80910 Kulho, Finlandia

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FI03/00255 Fecha: 03 de abril de 2002

Publicación Interancional No. WO 03/082866 A1 Fecha: 09 de octubre de 2003

(6) **Título (54)**

COMPUESTOS POLICÍCLICOS COMO POTENTES ANTAGONISTAS DEL ADRENO-RECEPTOR ALFA-2

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 455/00, 471/04, 491/147, 495/14, A61K 31/55, 31/4375, A61P 3/06, 3/10, 9/02, 15/10, 25/00, 25/14, 25/16, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28

(8) **Prioridad** SI ☒ NO ☐

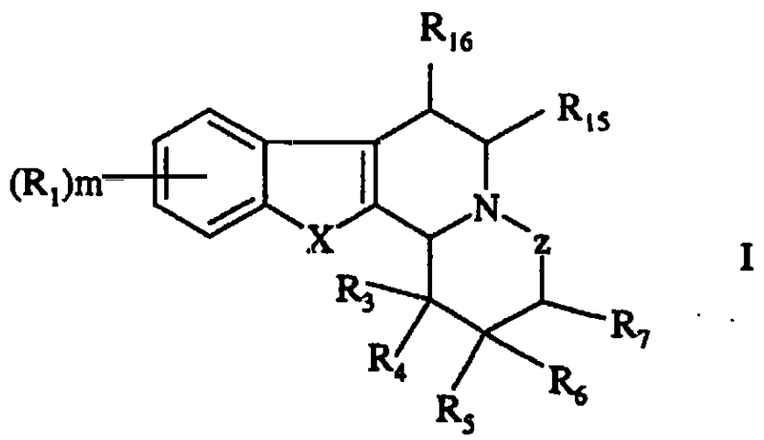
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
FI	03 de abril de 2002	20020642
US	03 de abril de 2002	60/369.347

(9) **Comprobante de pago No.:** 04 85.332 **Fecha:** 2 de Noviembre de 2004

(10) **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 422.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ 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: Forma PCT/IB/306**, que notifica el registro de un cambio. Se adicionó el inventor **Jarl RATILAINEN** a la lista de inventores.

11 **FIGURA CARACTERISTICA:**



I

12 Solicito la concesión de la patente, **NOMBRE:** EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM

Amdd CoLo 08962 841001 4
bb

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
9 October 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/082866 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 455/00, 471/04, 491/147, 495/14, A61K 31/55, 31/4375, A61P 3/06, 3/10, 9/02, 15/10, 25/00, 25/14, 25/16, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28

(21) International Application Number: PCT/FI03/00255

(22) International Filing Date: 3 April 2003 (03.04.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
20020642 3 April 2002 (03.04.2002) FI
60/369,347 3 April 2002 (03.04.2002) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ORION CORPORATION** [FI/FI]; Orionintie 1, FIN-02200 Espoo (FI).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **DIN BELLE, David** [CM/FI]; Louhentie 13 A 5, FIN-02130 Espoo (FI). **JOKELA, Reija** [FI/FI]; Palkkatilankatu 8 C 27, FIN-00240 Helsinki (FI). **TOLVANEN, Arto** [FI/FI]; Tontunmäentie 25 B, FIN-02200 Espoo (FI). **HAAPALINNA, Antti** [FI/FI]; Markulantie 8 A, FIN-20360 Turku (FI). **KARJALAINEN, Arto** [FI/FI]; Alberganesplanadi 11 A 13, FIN-02600 Espoo (FI). **SALLINEN, Jukka** [FI/FI]; Puutarhakatu 24 C 32, FIN-20100 Turku (FI).

(74) Agent: **ORION CORPORATION**; Orion Pharma, Industrial Property Rights, P.O.Box 65, FIN-02101 Espoo (FI).

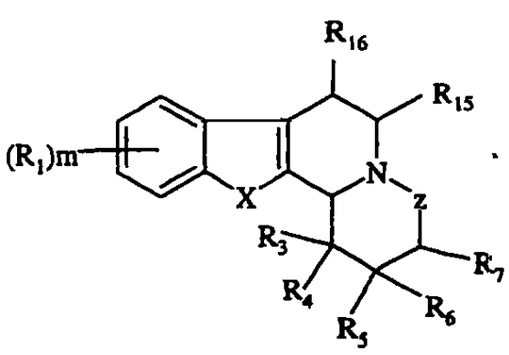
(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: POLYCYCLIC COMPOUNDS AS POTENT ALPHA2-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS



I

(57) Abstract: The invention provides a compound of formula I, wherein X, Z, R_1 to R_{10}, R_{13}, R_{16}, m, n, r and t are as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, useful as an alpha-2 antagonist. The compounds of formula I can be used for the treatment of diseases or conditions where antagonists of alpha-2 adrenoceptors are indicated to be effective.

WO 03/082866 A1

POLYCYCLIC COMPOUNDS AS POTENT ALPHA2-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmacologically active arylquinolizine derivatives and related compounds and to their pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, as well as to pharmaceutical compositions containing them and to their use as alpha2 antagonists.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Some compounds exhibiting alpha adrenergic activity are well known in the art. It is also generally known and accepted in the art that those compounds may be used for the treatment of a wide variety of diseases and conditions of the peripheric system and the central nervous system (CNS).

The alpha adrenergic receptors can be divided on a pharmacological basis into alpha1- and alpha2-adrenoceptors, which can both be further divided into subtypes. Three genetically encoded subtypes, namely alpha2A-, alpha2B- and alpha2C-adrenoceptors, have been discovered in human. Accordingly, alpha2-adrenoceptors in humans have been subdivided into three pharmacological subtypes known as alpha2A-, alpha2B- and alpha2C-adrenoceptors. A fourth, pharmacologically defined subtype, alpha2D, is known in rodents and in some other mammals, and it corresponds to the genetically defined alpha2A-adrenoceptors.

The alpha2-adrenoceptor subtypes have distinct tissue distributions and functional roles. For instance, while alpha2A-adrenoceptors are widely expressed in various tissues, alpha2C-adrenoceptors are concentrated in the CNS, and they appear to play a role in the modulation of specific CNS-mediated behavioural and physiological responses.

Compounds that are non-specific to any of the above-mentioned alpha2 subtypes, and compounds that are specific to certain alpha2 subtypes, are already known. For example, atipamezole is a non-specific alpha2 antagonist. Atipamezole has been described in, for example, EP-A-183 492 (cf. p.13, compound XV) and Haapalinna, A. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 356 (1997) 570-582. U.S. Patent No. 5,902,807 describes compounds that are selective antagonists for the alpha2C subtype and may be used in the treatment of mental illness, e.g. mental disturbance induced by stress. Such compounds include, for example, MK-912 and BAM-1303. Furthermore, WO-A-99 28300 discloses substituted imidazole derivatives having agonist-like activity for alpha2B- or 2B/2C-adrenoceptors. In addition, WO 01/64645 relates to derivatives of quinoline useful as alpha2 antagonists, as well as to selective alpha2C antagonist agents. The disclosures of all documents cited above in this paragraph are incorporated by reference herein.

Several arylquinolizine derivatives and related compounds have been described in the literature, some of which possess valuable pharmaceutical effects. For example, U.S. Patents No. 4,806,545 and 4,044,012 describe 1,1-disubstituted indolo[2,3-*a*]quinolizidines useful as vasodilators and antihypoxic agents. Further, substituted arylquinolizine derivatives, described for example in U.S. Patent No. 4,686,226 possessing alpha2-adrenoceptor antagonistic activity are useful for example as antidepressant, antihypertensive, or antidiabetic agents or platelet aggregation inhibitors. In addition, U.S. Patent No. 3,492,303 relates to indolo[2,3-*a*]quinolizidines useful as central nervous system depressants. Molecular modelling of targets for synthesis of alpha1A and alpha2 selective ligands is discussed in Griffith, R. et al., *J. Comput.-Aided Mol. Design* 13 (1999) 69-78.

SUMMARY OF THE INVENTION

An object of the present invention is to provide further antagonists of alpha2-adrenoceptors that can be used for the treatment of diseases or conditions of the peripheric or central nervous system where alpha2-antagonists are indicated to be useful. Accordingly, an object of the present invention is to provide further

compounds to be used as alpha2 antagonist agents in the treatment of mammals, including humans and animals.

The invention also provides compounds useful as selective alpha2C antagonist agents for the treatment of various disorders or conditions of the central nervous system where alpha2C antagonists are indicated to be useful.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figures 1a and b show the results from two separate locomotor activity tests where the locomotor activity of mice was tested after injections of vehicle or amphetamine (amph) (4 micromol/kg). The mice were pre-treated (20 min before amphetamine) either with vehicle, the subtype non-selective alpha2-antagonist atipamezole (1 micromol/kg) or the alpha2C-antagonists, compound K (3 micromol/kg)(Fig a) or compound L (3 micromol/kg)(Fig b). * $p<0.05$, ** $p<0.01$ and *** $p<0.001$ compared to vehicle + amph –group (1-way ANOVA + LSD –test).

Figure 2 shows alpha2-agonist-induced sedation (measured as locomotor inhibition) in mice. The non-selective alpha2-antagonist atipamezole (Ati) antagonised the sedative effects of the alpha2-subtype non-selective agonist, dexmedetomidine (Dex; 50 nmol/kg s.c.), while the alpha2C-selective antagonists did not have significant effects. (veh = vehicle). (***$p<0.001$, compared to Dex + vehicle)

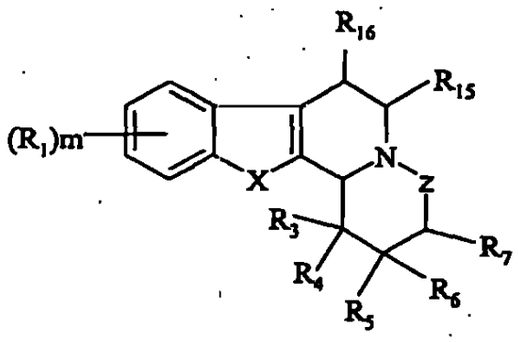
Figure 3 shows the effect of the alpha2C-selective antagonists compound K (3 micromol/kg) and compound L (3 micromol/kg), the non-selective antagonist atipamezole (10 micromol/kg) and the reference antidepressants desipramine (10 micromol/kg) and fluoxetine (10 micromol/kg) in the forced swimming test in rats. All compounds, except atipamezole, increased activity (***$p<0.001$, compared to vehicle).

Figures 4a and 4b show the effect of compounds K and L on the startle reflex and its prepulse inhibition in rats. (Veh = vehicle). Asterisks as in Figure 1; comparisons were performed between PCP (phencyclidine) + vehicle and PCP + compounds K and L.

Figures 5a and 5b show the effect of the non-selective antagonist atipamezole (ati) on the startle reflex and its prepulse inhibition in rats in the prescence of phencyclidine (PCP); (veh = vehicle). Asterisks as in Figure 1, compared to the vehicle + PCP –group.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

One embodiment of the present invention covers the use of compounds of formula I,



I

wherein,

X is CR_2R_2', O, S or NR_2;

Z is $-CHR_8-(CH_2)n-$ or a single bond;

R_1 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halogen, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino or carboxyl;

R_2 and R_2' are independently H, hydroxy or (C_1-C_6)alkyl or R_2 and R_1' form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a carbonyl group;

R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, NH_2, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino,mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di$(C_1-$

C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or one of R_3 or R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached;

R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring substituted with 1 to 3 substituent(s) R_9 each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached;

R_7 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_8 is H,hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or, only when n is 0, R_7 and R_8 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituent(s) R_{10} each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-

C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_{15} is H, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or carboxyl;

R_{16} is H or (C_1-C_6)alkyl;

R_7 and R_8 are attached to the carbon ring atoms, which are adjacent;

m is 0 to 2; and

n is 0 or 1,

or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, with the proviso, that the compound is not 1,2,3,4,5,10b-hexahydro-10-thia-3a-aza-cyclopenta[a]fluorine, for the manufacture of a medicament for the treatment of diseases or conditions where alpha2 antagonists are indicated to be effective.

In a possible subgroup of the compounds of formula I X is NR_2.

In another possible subgroup of the compounds of formula I m is 0, n is 0, R_2 is H, R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO- or (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl, R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkoxy, R_6 is H or (C_1-C_6)alkyl and R_7 is H, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl.

In another possible subgroup of the compounds of formula I R_3 is H or (C_1-C_6)alkyl and R_4 is hydroxy or hydroxy(C_1-C_6)alkyl.

In another possible subgroup of the compounds of formula I R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed six membered saturated carbocyclic ring.

In another possible subgroup of the compounds of formula I R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached.

In a further possible subgroup of the compounds of formula I the compound is 1α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (1β-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol or 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-decahydro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-one.

In another possible subgroup of the compounds of formula I X is CR_2R_2'.

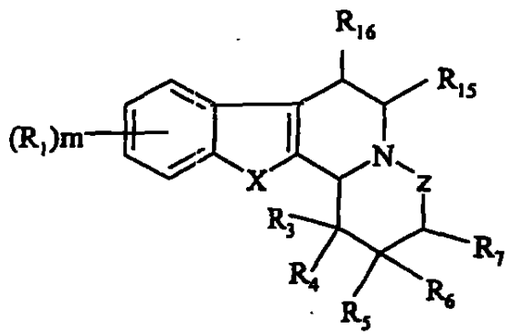
In a further possible subgroup of the compounds of formula I X is S.

In yet another possible subgroup of the compounds of formula I X is O.

When X is O, one possible subgroup of the compounds of formula I includes R_5 and R_6 as defined in the description of the use of the compounds of formula I above.

Another possible subgroup of the compounds of formula I when X is O is where R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl and R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl.

Another embodiment of the invention provides new compounds of formula IA:



IA

wherein,

X is CR_2R_2', O or S;

Z, R_1, R_2, R_2', R_3-R_{10}, R_{15} and R_{16}, m and n are as defined in claim 1,

or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, with the provisos, that

a) when X is O, m is 0 and n is 0, then R_3-R_8 are not all simultaneously hydrogen;

b) the compound is not 1,2,3,4,5,10b-hexahydro-10-thia-3a-aza-cyclopenta[a]fluorene; 1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-thia-4a-aza-benzo[a]fluorene; 1-(1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-thia-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-yl)-ethanone or 1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-thia-4a-aza-benzo[a]fluorene-1-carboxylic acid methyl ester; for example

wherein X is CR_2R_2'; or

wherein X is O; or

wherein X is S; or

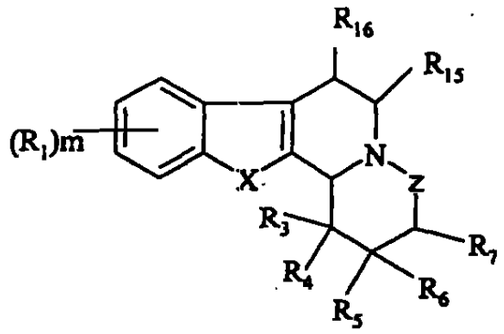
wherein R_3 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO- or (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl and R_4 is H, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl; or

wherein R_3 is hydroxy, hydroxy(C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl and R_4 is (C_1-C_6)alkyl; or

wherein R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed six membered saturated carbocyclic ring; or

wherein the compound is 1α-Methyl-1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, (1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, (-)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, (+)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, 1α-Isopropyl-1,3,4,5,6,11b-Hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-ol, 1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-ol, (1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, 1-Methyl-1α,3,4,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (1-Hydroxymethyl-1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl]-methanol, 1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (-)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (+)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, 1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-carboxylic acid ethyl ester, 1-Ethoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, (-)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, (+)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, 1α–Ethyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-carboxylic methyl ester, 1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (-)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (+)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-yl)-methanol, acetic acid 1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ylmethyl ester or (1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindeno[2,1-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol.

Another embodiment of the invention provides new compounds of formula IB:



IB

wherein,

X is NR_2;

R_2 is (C_1-C_6)alkyl;

Z, R_1, R_3-R_{10}, R_{15}, R_{16}, m and n are as defined in claim 1,

or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the provisos, that

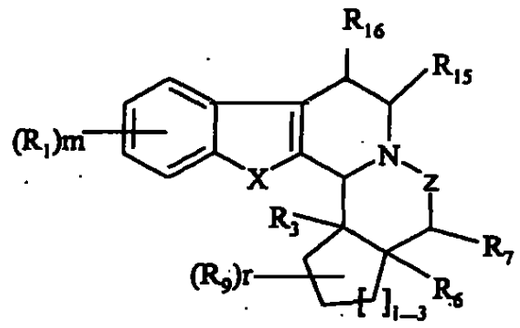
a) when m is 0 or R_1 is methoxy and R_4 is H or ethyl, then R_3 is not methoxy-CO;

b) the compound is not 12-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine; 1-Ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine; 2,3-Diethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine; 12-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol; 2-(1-Ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-ethanol; 11-Methyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-*b*]indole; (11-Methyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-yl)-methanol; (1,11-Diethyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-yl)-methanol or 3-(1-ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-propionic acid methyl ester; for example

wherein R_3 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl and R_4 is H, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl; or

wherein the compound is 1α-Ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol or 1α-Ethyl-12-ethyl-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol.

Another embodiment of the invention provides new compounds of formula IC:



IC

wherein,

X is NR_2;

R_2 is H;

Z is $-CHR_8-(CH_2)n-$ or a single bond;

n is 0;

R_1, R_3, R_6-R_9, R_{15}, R_{16} and m are as defined in claim 1;

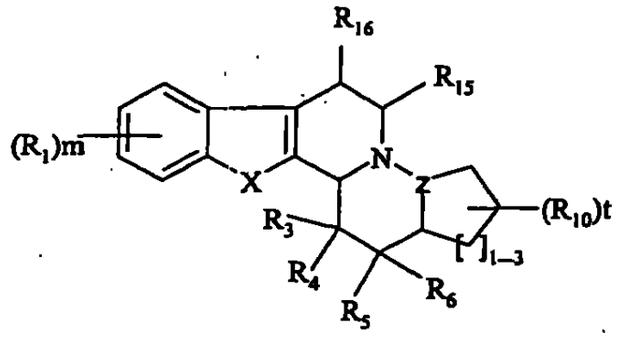
r is 1 to 3;

or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the provisos, that the compound is not 10-methyl-5,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12-decahydro-6H-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluorene; 3-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13,13b,13c-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene-4-carboxylic acid methyl ester; methyl-3-ethyl-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]cyclopent[*a*]indolizine-2-carboxylate; methyl-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]cyclopent[*a*]indolizine-2-carboxylate or 12c-ethyl-1,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-cyclopent[1,2]indolizino[8,7-*b*]indol-3(2H)-one; for example

wherein r is 1 and R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl; or

wherein the compound is 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-decahydro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-one, 1,2,3,4,5,6,7,8,13,13b-decahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene, acetic acid 1α,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-yl ester or acetic acid 1β,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-yl ester.

Another embodiment of the invention provides new compounds of formula ID:



ID

wherein,

X is NR_2;

R_2 is H;

Z is -CH-(CH_2)n-;

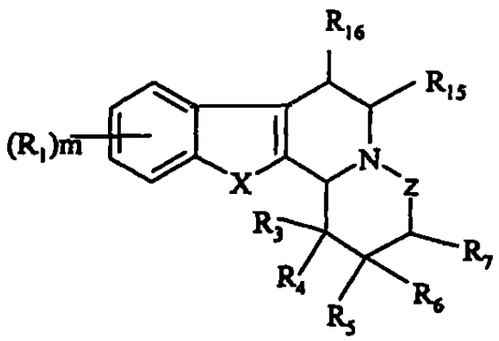
n is 0;

R_1, R_3-R_{10} R_{15}, R_{16} and m are as defined in claim 1;

t is 0 to 3;

or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the provisos, that the compound is not 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene; 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene; 9-methoxy-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene or 1-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene-2-carboxylic acid methyl ester.

Another embodiment of the invention provides new compounds of formula IE:



IE

wherein,

X is NR_2;

R_2 is H;

Z, R_1, R_3-R_{10}, R_{15}, R_{16} and m are as defined in claim 1;

n is 1,

or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the proviso, that the compound is not 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-2,3-diethyl-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole; acetic acid 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indol-2-ylmethyl ester; 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole-2-[(phenylmethoxy)methyl] or 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole-4-ethyl-2-[(phenylmethoxy)methyl]; for example

wherein the compound is 2,3,4,5,7,8,13,13b-Octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole.

Another embodiment of the invention provides new compounds which are 2β-Methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, 2α-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, 1α-Ethyl-2α-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 1α-Isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (-)-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (+)-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 1β-Isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, (1α-Isopropyl-

1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (1α-*n*-Propyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-butan-2-ol, 1-(1,2α,3,4,6,7,12,12bα-Octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-1-ol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-propan-2-ol, 1-*s*-Butyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 1-Cyclohexyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 9-Fluoro-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (-)-(1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (+)-(1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (1α-Ethyl-1,4,6,7,12,12bβ-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 3β,4α-Dimethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine, (1,2α,3,4,6,7,12,12bα-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, (1,2α,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, (2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-methanol, (2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-methanol, (1-αEthyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-ylmethoxy)-acetic acid ethyl ester, 1-(2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-ethanone, 1-(2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-ethanol, 2-(2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, 2-(3-ethyl-1,2α,3α,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, (3-ethyl-2-methyl-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 3-ethyl-1,2-dimethyl-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, 1,2-dimethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1β-ol, (1-ethyl-2-methyl-1β,2β,3β,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-3-yl)-methanol, 1-β-Hydroxymethyl-1-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine-6β-carboxylic acid methyl ester, 5,6,7,7aβ,8,9,10,11,11aβ,11bα-Decahydro-12-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*a*]fluorene, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bβ,13cβ-Decahydro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bα,13cβ-Decahydro-1H-13-

oxa-6a-aza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-13cβ-ol, (-)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-13cβ-ol, (+)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-13cβ-ol, (2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-Decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthrenyl)-13cβ-methanol or 5,6,7,7a,11,11b,12-Decahydro-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluoren-11a-ol.

The terms employed herein have the following meanings:

The term "halo" or "halogen", as employed herein as such or as part of another group, refers to chlorine, bromine, fluorine or iodine.

The term "carboxyl", as employed herein, refers to a –COOH group.

The term "oxo", as employed herein, refers to an =O group.

The term "(C_1-C_6)alkyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to a straight or branched carbon chain having 1 to 6 carbon atoms. Representative examples of (C_1-C_6)alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, and the like.

The term "(C_2-C_6)alkenyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to a straight or branched chain radical having 2 to 6 carbon atoms, and containing (a) double bond(s).

The term "(C_3-C_7)cycloalkyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to a saturated cyclic hydrocarbon group containing 3 to 7 carbons. Representative examples of cycloalkyl include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and the like.

The term "(C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl", as employed herein refers to a (C_3-C_7)cycloalkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein.

The term "aryl", as employed herein as such or as part of another group, refers to a monocyclic or bicyclic aromatic group containing 6 to 12 carbon atoms. Representative examples of aryl include, but are not limited to, phenyl, naphthyl, and the like.

The term "aryl(C_1-C_6)alkyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein.

The term "aryloxy", as employed herein as such or as part of another group, refers to an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an -O- group.

The term "aryl(C_1-C_6)alkoxy", as employed herein as such or as part of another group, refers to an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C_1-C_6)alkoxy group, as defined herein.

The term "aryloxy(C_1-C_6)alkyl, as employed herein, refers to an aryloxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein.

The term "aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, as employed herein, refers to an aryl(C_1-C_6)alkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein.

The term "hydroxy", as employed herein as such or as part of another group, refers to an –OH group.

The term "hydroxy(C_1-C_6)alkyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to at least one hydroxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein. Representative examples of hydroxy(C_1-C_6)alkyl include, but are not limited to, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 1-hydroxypropyl, 1-methyl-1-hydroxyethyl, 1-methyl-1-hydroxypropyl, and the like.

The term "halo(C_1-C_6)alkyl", as employed herein, refers to one or more halogen, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a (C_1-

C_6)alkyl group, as defined herein. Representative examples of halo(C_1-C_6)alkyl include, but are not limited to, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-chloroethyl, 3-bromopropyl, and the like.

The term "amino", as employed herein as such or as part of another group, refers to a $-NH_2$ group.

The term "amino(C_1-C_6)alkyl", as employed herein, refers to an amino group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein. Representative examples of amino(C_1-C_6)alkyl include, but are not limited to, aminomethyl, 2-aminoethyl, 1-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-aminopropyl, 4-aminobutyl, 1-methyl-1-aminoethyl, and the like.

The term "mono- or di(C_1-C_6)alkylamino", as employed herein as such or as part of another group, refers to one or two (C_1-C_6)alkyl group(s), as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an amino group, as defined herein. Representative examples of mono- or di(C_1-C_6)alkylamino include, but are not limited to methylamino, ethylamino, propylamino, butylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-ethyl-*N*-methylamino, and the like.

The term "mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl", as employed herein, refers to a mono- or di(C_1-C_6)alkylamino group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein. Representative examples of mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl include, but are not limited to, *N,N*-dimethylaminomethyl, *N,N*-diethylaminomethyl, *N*-methylaminoethyl, *N*-methylaminopropyl, *N*-ethyl-*N*-methylaminomethyl, and the like.

The term "(C_1-C_6)alkoxy", as employed herein as such or as part of another group, refers to a (C_1-C_6)alkyl, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an -O- group. Representative examples of (C_1-C_6)alkoxy include, but are not limited to methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, and the like.

The term "(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to at least one (C_1-C_6)alkoxy group, as defined herein,

appended to the parent molecular moiety through an (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein. Representative examples of (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl include, but are not limited to methoxymethyl, ethoxymethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, 3,3-dimethoxypropyl, 2,4-dimethoxybutyl and the like.

The term "hydroxy(C_1-C_6)alkoxy", as employed herein as such or as part of another group, refers to a hydroxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C_1-C_6)alkoxy group, as defined herein.

The term "hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, as employed herein, refers to a hydroxy(C_1-C_6)alkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein.

The term "carbamoyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to a -$CONH_2$ group.

The term "mono- or di(C_1-C_6)-alkylcarbamoyl", as employed herein, refers to one or two (C_1-C_6)alkyl group(s), as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a -HNCO- or -NCO- group. Representative examples of mono- or di(C_1-C_6)-alkylcarbamoyl include, but are not limited to *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N*-propylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl and the like.

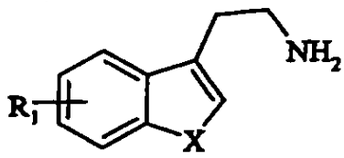
The compounds of formula I and IA, IB, IC, ID and IE, as well as the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, are referred to below as the compounds of the invention, unless otherwise indicated.

The invention includes within its scope all the possible stereoisomers of the compounds, including geometric isomers, e.g. *Z* and *E* isomers (*cis* and *trans* isomers), and optical isomers, e.g. diastereomers and enantiomers. Furthemore, the invention includes in its scope both the individual isomers and any mixtures thereof, e.g. racemic mixtures. The individual isomers may be obtained using the corresponding isomeric forms of the starting material or they may be separated after the preparation of the end compound according to conventional separation methods. For the separation of optical isomers, e.g. enantiomers, from the mixture thereof the conventional resolution methods, e.g. fractional crystallisation, may be used.

Pharmaceutically acceptable salts, e.g. acid addition salts with both organic and inorganic acids are well known in the field of pharmaceuticals. Non-limiting examples of these salts include chlorides, bromides, sulfates, nitrates, phosphates, sulfonates, formates, tartrates, maleates, citrates, benzoates, salicylates and ascorbates. Pharmaceutically acceptable esters, when applicable, may be prepared by known methods using pharmaceutically acceptable acids that are conventional in the field of pharmaceuticals and that retain the pharmacological properties of the free form. Non-limiting examples of those esters include esters of aliphatic or aromatic alcohols, e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl and *tert*-butyl esters.

The compounds of the invention can be prepared analogously or according to the methods known in the literature using suitable starting materials. The starting materials of formulae II, III and IV are commercially available or can be prepared via a variety of known synthetic routes known in the literature.

For example, the starting materials used are arylalkylamines of formula (II)

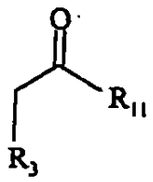


(II)

wherein R1 is as defined above and X is NH, O, CH2 or S.

When X is O, the amines of formula (II) can be prepared, for example, according to the process disclosed in the U.S. Patent Specification No. 4,710,504. When X is CH_2, the compounds of formula (II) can be prepared as described in *J. Med. Chem.* 10 (1967) 856-859. When X is S, the compounds of formula (II) can be prepared by decarboxylation of the corresponding 3-(thianaphten-3-yl)-L-alanine.

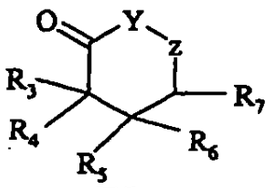
Other starting materials used are compounds of formula (III)



(III)

wherein R_3 is as defined above and R_{11} is OH or halogen.

Furthermore, the starting materials used are compounds of formula (IV)

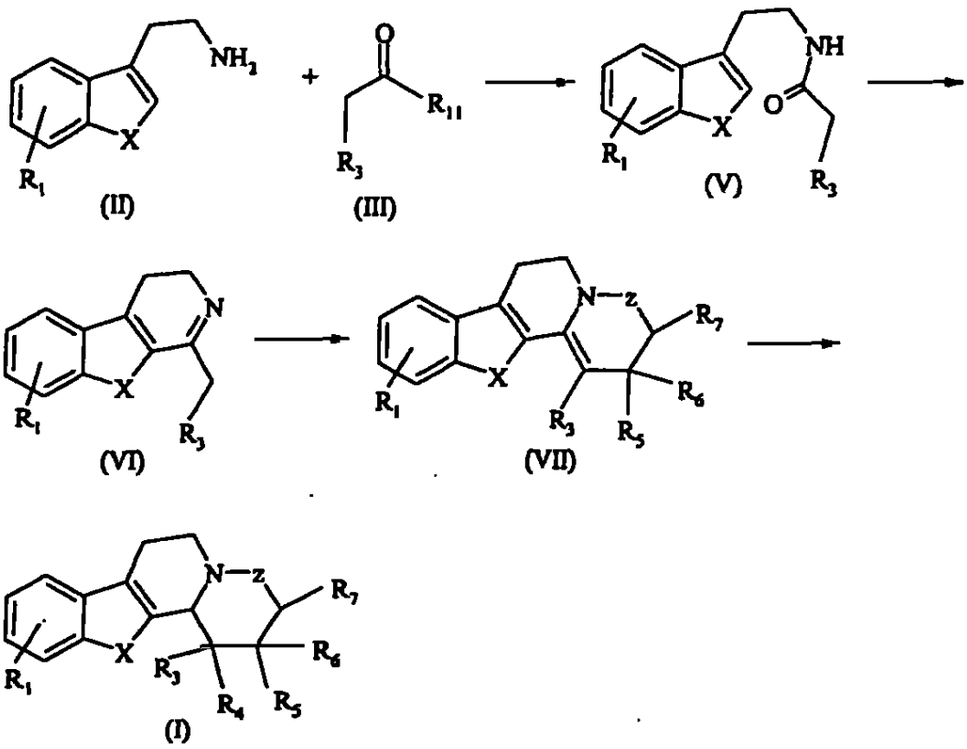


(IV)

wherein R_3-R_7 and Z are as defined above and Y is O or NH. Compounds of formula (IV) can be prepared according to the methods described in *Tetrahedron* 33 (1977) 1803-1808. Analogously, the corresponding acid chlorides can be used instead of lactones (Y=O). When R_3 and R_5 form a ring, compounds of formula (IV) are obtained by the partial reduction of their corresponding anhydrides.

In general, the compounds of formula (I), wherein X is NH, O or S, can be prepared e.g. analogously or according to the following reaction scheme 1:

Scheme 1



wherein R_1, R_3-R_7 and Z are as defined above.

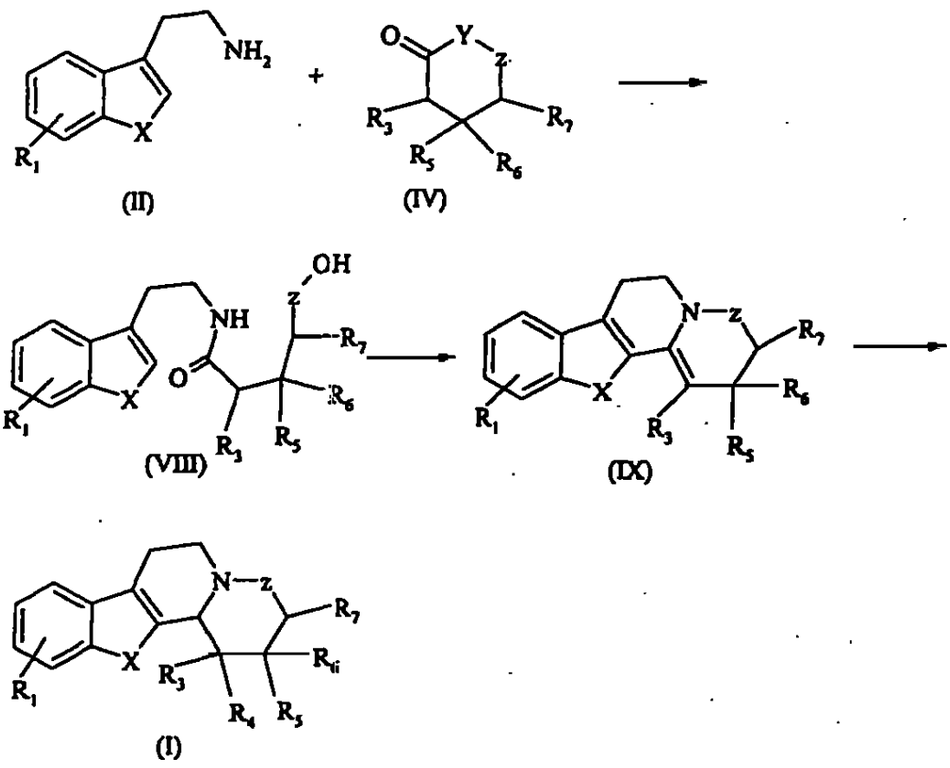
According to the reaction route of scheme I, alkylation of amines (II) with compounds of formula (III) gives amides (V) which are converted into enamines (VII) *via* beta carbolines (V) by Bischler-Napieralski reaction followed by ring D formation by allowing compounds of formula (VI) to react with 1,3-dihaloalkanes under basic conditions as described in *Gazz. Chim. Ital.* 111 (1981) 257-267. In the last step, compounds of formula (I) are obtained

1) by oxidation of enamines (VII) using potassium iodide, iodide and air or

2) by reaction of enamines (VII) with formaldehyde in presence of Hünig base at 60°C.

Another route for preparing compounds of formula (I), wherein X is NR_2, O, CH_2 or S, is illustrated in scheme 2

Scheme 2

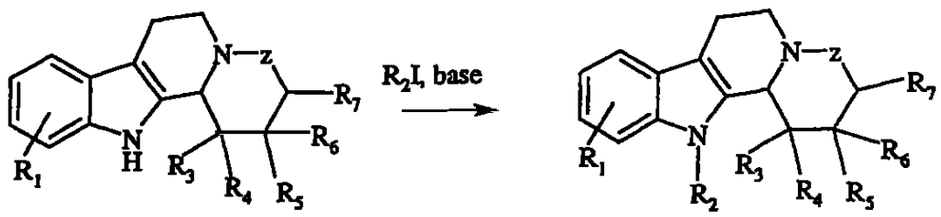


wherein X is NR_2, O, CH_2 or S, R_1-R_7 and Z are as defined above.

In scheme 2 arylalkylamines of formula (II), wherein X is NH, O, CH_2, or S, are reacted with compounds of formula (IV), or the corresponding acid chloride, to give amides (VIII) as described in *Tetrahedron* 33 (1977) 1803-1808. The Bischler-Napieralski cyclization of the intermediates (VIII) leads to enamines (IX) which are converted into compounds of formula (I).

The compounds of formula (I), wherein X is NH, can be alkylated with alkylhalides in the presence of a suitable base at room temperature (*Heterocycles* 27 (1988) 1179-1190) according to following scheme 3:

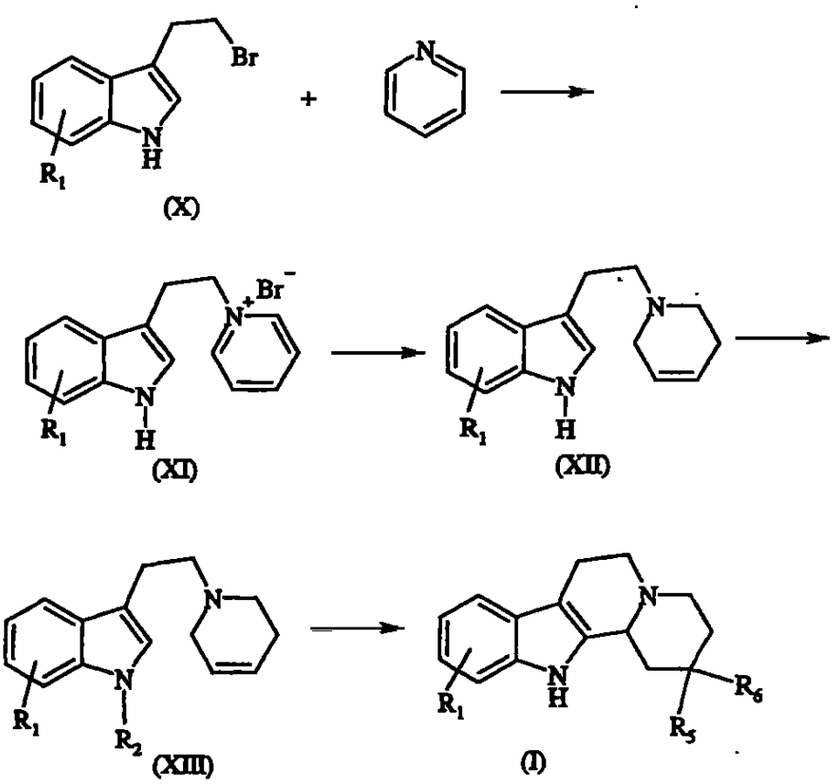
Scheme 3



wherein R_1-R_7 and Z are as defined above.

A further method for preparing compounds of formula (I) is illustrated in scheme 4:

Scheme 4



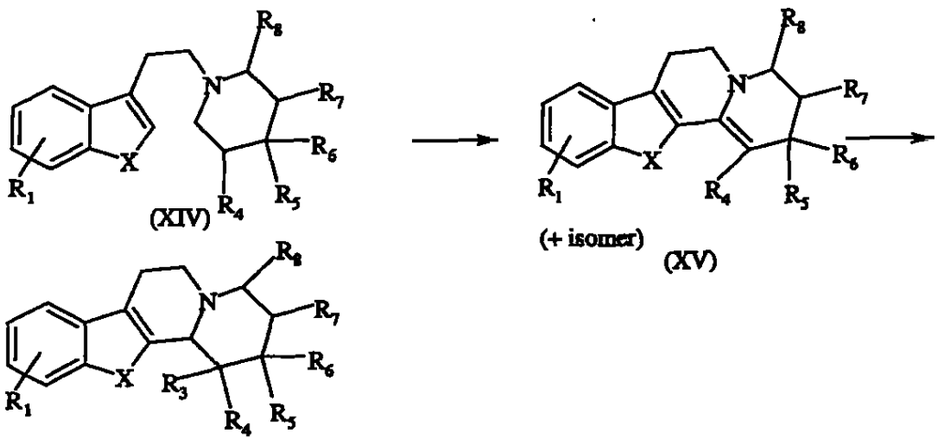
wherein R_2 is BOC and R_1, R_5 and R_6 are as defined above.

In scheme 4 pyridine is alkylated with tryptophyl bromides (X) to give pyridinium salts (XI) whose partial reduction gives compounds of formula (XII).

Protection of compounds of formula (XII) using di-*t*-butyl dicarbonate under basic conditions gives compounds of formula (XIII). The Polonovski-Potier reaction of the obtained intermediates and their cyclisation using MeOH/HCl yield the compounds of formula (I).

A further process for the preparation of compounds of formula (I), wherein X is O, S or NH, R_1 and R_3–R_8 are as defined above, is shown in the following scheme 5:

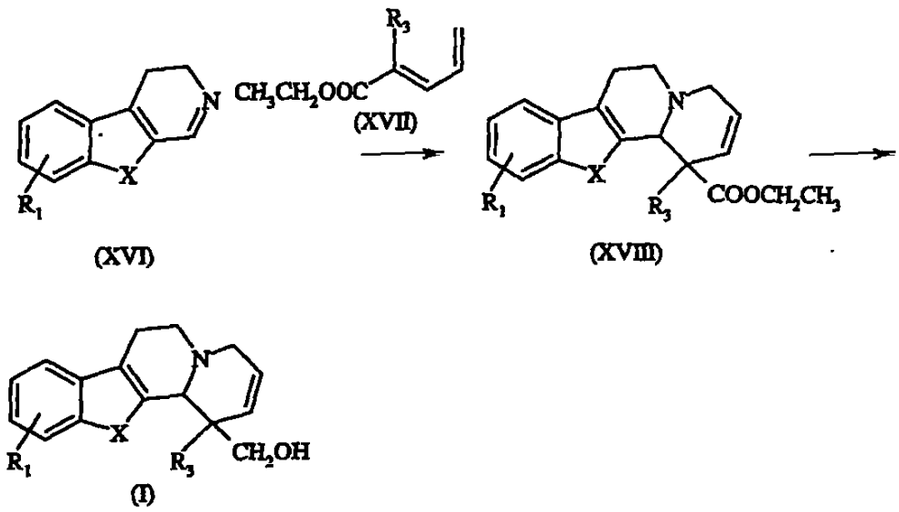
Scheme 5



In scheme 5 oxidative cyclization of derivative (XIV) with mercuric acetate according to the method described in *Heterocycles* 32 (1991) 489-497 gives enamine (XV). This intermediate can be oxidized or treated with formaldehyde as in scheme 1 or reduced with sodium borohydride to give compounds of formula (I).

A further method for preparing compounds of formula (I), wherein R_6 and R_7 form a bond, is illustrated in scheme 6:

Scheme 6

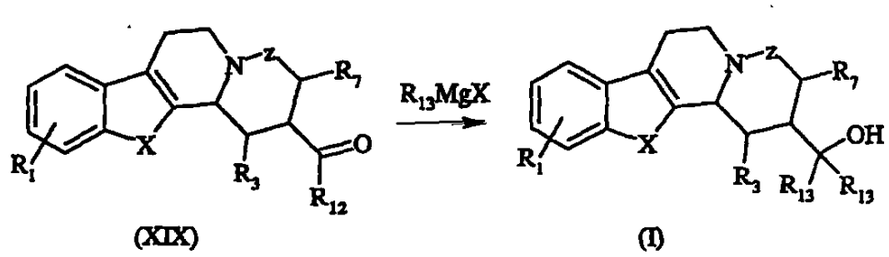


wherein X is NH and R_3 is lower alkyl.

Applying the method described in *J. Org. Chem.* 52 (1987) 353-356, the hetero-Diels-Alder reaction of 3,4-dihydro-β-carboline (XVI) with diene ester (XVII), prepared by the Wittig reaction as described in *Can. J. Chem.* 65 (1987) 670-682, gives compounds of formula (XVIII), which are then reduced to alcohols of formula (I).

A further method for preparing compounds of formula (I) is illustrated in scheme 7.

Scheme 7

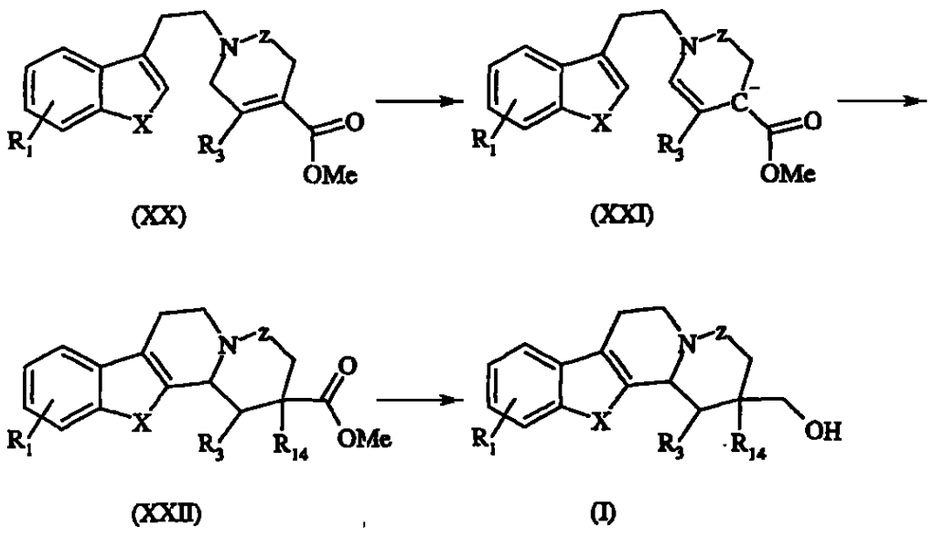


wherein X, R_1, R_3, R_7 and z are as defined above. R_{12} can be H or OCH_3 and R_{13} can be an alkyl or aryl group.

In scheme 7, compounds of formula (XIX), when R_{12} is H, are prepared as described in *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1995) 2317-2318, and compounds of formula (XIX), when R_{12} is OCH_3, are prepared as described in *J. Chem. Soc. (C)* (1971) 736-743. Compounds of formula (XIX) are reacted with Grignard reagents to give compounds of formula (I). When R_{12} in formula (XIX) is H, the other R_{13} group in formula (I) is also H.

A new method to prepare certain compounds of formula (I) is shown in scheme 8.

Scheme 8



wherein X, R_1, R_3 and z are as defined above. R_{14} is a lower alkyl group.

In scheme 8 tetrahydropyridine (XX), prepared according to the method described in *J. Chem. Soc. (C)* (1971) 736-743, is deprotonated with a strong base to give anion (XXI). This anion is alkylated and subsequently cyclized with acid to give compounds of formula (XXII). Reduction of (XXII) with $LiAlH_4$ then affords compounds of formula (I).

The resolution of the racemic compounds of formula (I) can be performed, for example, by converting compounds of formula (I) into their diastereoisomers salt mixture by reaction with an optically active acid such as D-tartaric acid, dibenzoyl-D-tartaric acid, etc and by separation of the diastereoisomers by crystallization.

It is obvious to a skilled person that, in the above reactions, any starting material or intermediate can be protected, if necessary, in manner well known in the chemical field. Any protected functionality is subsequently deprotected in a usual manner.

It should be noted that the above described synthetic routes are meant to illustrate the preparation of the compounds of the invention and the preparation is by no means limited thereto, i.e. other synthetic methods which are within the general knowledge of a skilled person are also possible.

The compounds of the invention may be converted, if desired, into their pharmaceutically acceptable salt or ester form using methods well known in the art.

The present invention will be explained in more detail by the following examples. The examples are meant only for illustrating purposes and do not limit the scope of the invention defined in claims.

EXAMPLE 1

1-Propyl-4,9-dihydro-3H-β-carboline

8.00 g (50.0 mmol) of tryptamine was dissolved in 150 ml of ethyl acetate and 4.80 ml (52.0 mmol) of *n*-butyric acid was slowly added. After standing for 4 h at 0°C, the reaction mixture was filtered to give 12.30 g (49.5 mmol) of tryptamine butyrate, which was melted. The melt was heated at 200°C and kept for 30 min at that temperature. Water formed was removed using a Dean-Stark apparatus. The melt after cooling was mixed with 120 ml of toluene, 23.5 ml (257.7 mmol) of freshly distilled phosphorus oxychloride was added and the reaction mixture was refluxed for 4 h. The solution was evaporated in vacuum and the dark oil was mixed with 20% solution of acetic acid (3 x 50 ml). The solid was filtered off and the aqueous solution was made alkaline with 25% ammonium hydroxide under cooling and extracted with dichloromethane (3 x 50 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, the drying agent was filtered off and the filtrate was evaporated to give the title compound, which was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 95:5).

NMR: 1.00 (t, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 7.00-7.62 (m, 4H), 8.94 (br s, 1H).

MS: 212 (28%), 211 (12%), 197 (25%), 184 (100%), 169 (13%).

EXAMPLE 2

1-Isobutyl-4,9-dihydro-3H-β-carboline

The procedure of example 1 was repeated, except that isovaleric acid was used instead of *n*-butyric acid.

NMR: 0.98 (d, 6H), 2.16 (m, 1H), 2.54 (d, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 7.00-7.62 (m, 4H), 8.60 (br s, 1H).

MS: 226 (16%), 211 (18%), 184 (100%), 169 (13%).

EXAMPLE 3

1-Butyl-4,9-dihydro-3H-β-carboline

The procedure of example 1 was repeated, except that *n*-valeric acid was used instead of *n*-butyric acid.

NMR: 1.00 (t, 3H), 7.00-7.62 (m, 4H), 8.64 (br s, 1H).

MS: 226 (18%), 211 (18%), 184 (100%), 169 (14%).

EXAMPLE 4

1-(2-Methyl-butyl)-4,9-dihydro-3H-β-carboline

The procedure of example 1 was repeated, except that 3-methylvaleric acid was used instead of *n*-butyric acid.

NMR: 0.84 (t, 3H), 0.87 (d, 3H), 7.05-7.60 (m, 4H), 12.2 (br s, 1H).

MS: 240 (9%), 225 (10%), 211 (10%), 185 (13%), 184 (100%), 183 (14%), 155 (24%).

EXAMPLE 5

1-Cyclohexylmethyl-4,9-dihydro-3H-β-carboline

The procedure of example 1 was repeated, except that cyclohexylacetic acid was used instead of *n*-butyric acid.

NMR: 1.0-1.9 (m, 11H), 2.56 (d, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 7.14-7.63 (m, 4H), 8.55 (br s, 1H).

MS: 266 (8%), 185 (15%), 184 (100%), 183 (12%), 155 (17%).

EXAMPLE 6

1β-Isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine

2.56 g (11.5 mmol) of 4,9-Dihydro-1-isobutyl-3-*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (example 2), 2 ml of *N*-ethyldiisopropylamine, and 1.35 ml (13.8 mmol) of 1-bromo-3-chloropropane were dissolved in 50 ml of acetonitrile. The mixture was refluxed under argon for 8 h. After evaporation of the solvent, 20 ml of methanol and 1.3 g (34.5 mmol) of sodium borohydride were added. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature and 20 ml of water was then added. The reaction mixture was extracted with dichloromethane (3 x 50 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, the drying agent was filtered off and the filtrate was evaporated to give the title compound, which was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 95:5).

NMR: 1.02 (br s, 6H), 7.11 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.85 (br s, 1H).

MS: 267 (100%), 253 (20%), 197 (35%), 170 (30%), 169 (30%).

EXAMPLE 7

2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-butan-2-ol

To a solution of 190 mg (0.7 mmol) of 1-(1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-ethanone (*Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 719-722) in 5 ml of dichloromethane at –60° C was added 0.11 ml (0.8 mmol) of ethylmagnesium bromide (1.0 *M*). The reaction mixture was stirred 30 min at that temperature and 2 h at room temperature. Water (10 ml) was then added and the reaction mixture was extracted with dichloromethane (3 x 50 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, the drying agent was filtered off and the filtrate was evaporated to give the title compound, which was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 95:5).

NMR: 0.97 (t, 3H), 1.30 (s, 3H), 4.69 (br s, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H), 8.36 (br s, 1H).

MS: 297 (100%), 281 (30%), 269 (35%), 225 (28%), 197 (45%), 170 (35%), 169 (34%).

EXAMPLE 8

2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-propan-2-ol

The procedure of example 7 was repeated, except that methylmagnesium bromide (excess) was used instead of ethylmagnesium bromide.

NMR: 1.37 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 4.73 (br s, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H), 8.18 (br s, 1H).

MS: 283 (100%), 267 (42%), 225 (33%), 197 (60%), 170 (50%), 169 (50%).

EXAMPLE 9

1α-Isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol (Compound A)

5.13 g (23.0 mmol) of 4,9-Dihydro-1-isobutyl-3-*H*-pyrido[3,4-*b*]indole, 4 ml of *N*-ethyldiisopropylamine, and 2.7 ml (27.6 mmol) of 1-bromo-3-chloropropane were dissolved in 100 ml of acetonitrile. The mixture was refluxed under argon for 8 h. The dark solution was concentrated to an oil, which was treated with 20% sodium hydroxide. After 10 min stirring, the solution was extracted with dichloromethane (3 x 50 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, the drying agent was filtered off and the filtrate was evaporated to give the corresponding enamine, which was dissolved in 100 ml of acetonitrile. 7.0 g (27.6 mmol) of iodine and 4.6 g (27.6 mmol) of potassium iodide were added. The reaction mixture was stirred in the dark under air for 3 h. After evaporation of the solvent, 50 ml of methanol and, with cooling, 2.6 g (69 mmol) of sodium borohydride were added. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature and 20 ml of water was then added. The reaction mixture was extracted with dichloromethane (3 x 50 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, the drying agent was filtered off and the filtrate was evaporated to give the title compound, which was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 95:5).

NMR: 0.47 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 3.48 (br s, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H), 8.92 (br s, 1H).

MS: 284 (14%), 239 (13%), 171 (100%), 170 (16%), 169 (33%).

EXAMPLE 10

1α-Ethyl-2α-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol (Compound B)

The procedure of example 9 was repeated, except that 4,9-dihydro-1-propyl-3-*H*-pyrido[3,4-*b*]indole was used instead of 4,9-dihydro-1-isobutyl-3-*H*-pyrido[3,4-*b*]indole and 1,3-dibromobutane was used instead of 1-bromo-3-chloropropane.

NMR: 0.69 (t, 3H), 1.00 (d, 3H), 3.20 (br s, 1H), 7.00-7.60 (m, 4H), 9.04 (br s, 1H).

MS: 284 (5%), 267 (15%), 225 (100%), 210 (15%), 195 (15%), 182 (72%), 171 (41%), 170 (22%), 169 (32%).

EXAMPLE 11

9-Fluoro-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol

The procedure of example 9 was repeated, except that 6-fluoro-1-isobutyl-4,9-dihydro-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (prepared from 5-fluorotryptamine as described in example 2) was used instead 4,9-dihydro-1-isobutyl-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indole.

NMR: 0.45 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 3.32 (s, 1H), 6.8-7.25 (m, 3H), 8.94 (br s, 1H).

MS: 302 (26%), 203 (13%), 189 (100%), 161 (26%).

EXAMPLE 12

1-*s*-Butyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol (mixture of isomers) (Compound C)

The procedure of example 9 was repeated, except that 1-(2-methylbutyl)-4,9-dihydro-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indole was used instead of 4,9-dihydro-1-isobutyl-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indole.

NMR: 0.48 (d, 3H, major isomer), 0.69 (t, 3H, minor isomer), 0.82 (t, 3H, major isomer), 0.92 (d, 3H, minor isomer), 3.30 (s, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H), 8.88 (br s, 1H, minor isomer), 8.93 (br s, 1H, major isomer).

MS: 298 (23%), 172 (24%), 171 (100%), 170 (15%), 169 (23%), 143 (29%).

EXAMPLE 13

1-Cyclohexyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol

The procedure of example 9 was repeated, except that 1-cyclohexylmethyl-4,9-dihydro-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indole was used instead 4,9-dihydro-1-isobutyl-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indole.

NMR: 3.35 (br s, 1H), 7.02-7.55 (m, 4H), 8.98 (br s, 1H).

MS: 324 (21%), 172 (12%), 171 (100%), 170 (10%), 169 (15%), 143 (22%).

EXAMPLE 14

(1α-Isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol

The procedure of example 9 was repeated, except that instead of oxidation using iodine and potassium iodide, the enamine obtained was treated with 40 % aqueous formaldehyde and the reaction mixture was heated to reflux for 3 h and the solvent was evaporated. The residue was diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic phase was dried over sodium sulfate, the drying agent was filtered off and the filtrate was evaporated to give the title compound, which was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 98:2).

NMR: 0.58 (br s, 3H), 0.82 (d, 3H), 3.07 (br s, 1H), 3.62 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H), 9.41 (br s, 1H).

MS: 298 (100%), 297 (55%), 281 (60%), 170 (75%), 169 (52%).

EXAMPLE 15

(1α- *n*-Propyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol

The procedure of example 14 was repeated, except that 4,9-dihydro-1-butyl-3-*H*-pyrido[3,4-*b*]indole was used instead of 4,9-dihydro-1-isobutyl-3-*H*-pyrido[3,4-*b*]indole.

NMR: 0.81 (t, 3H), 3.34 (br s, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H), 10.07 (br s, 1H).

MS: 298 (100%), 297 (65%), 281 (67%), 170 (75%), 169 (52%).

EXAMPLE 16

(1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol

The procedure of example 14 was repeated, except that 1-ethyl-4,9-dihydro-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indole was used instead 4,9-dihydro-1-isobutyl-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indole.

NMR: 0.91 (s, 3H), 3.37 (br s, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 7.0-7.6 (m, 4H), 9.78 (br s, 1H).

MS: 270 (97%), 269 (100%), 253 (53%), 197 (48%), 170 (68%), 169 (62%).

EXAMPLE 17

(1α-Ethyl-1,4,6,7,12,12bβ-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol

A mixture of 0.34 g (2.0 mmol) of 3,4-dihydro-β-carboline and 0.39 g (2.5 mmol) of ethyl 2-ethylpenta-2,4-dienoate in 5 ml of chlorobenzene was refluxed for 16 h. The solvent was evaporated and the residue was subjected to column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 99:1) to give the ester intermediate. This product was reduced in the usual manner with lithium aluminum hydride in dry tetrahydrofuran to afford the title compound.

NMR: 0.82 (t, 3H), 3.69 (d, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.90 (d, 1H), 5.42 (ddd, 1H), 5.97 (ddd, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H), 10.02 (br s, 1H).

MS: 282 (31%), 171 (14%), 170 (100%), 169 (52%).

EXAMPLE 18

2β-Methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine

and

2α-Methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine

(Compound D)

1.16 g (14.7 mmol) of pyridine and 3.0 g (13.4 mmol) of tryptophyl bromide were dissolved in 15 ml of dry diethyl ether. The reaction mixture was heated with stirring at 60°C until complete evaporation of the solvent. The mixture was then heated at 100°C for 2 h to give the corresponding pyridinium bromide salt. This was dissolved in 100 ml of methanol and 1.52 g (40.1 mmol) of sodium borohydride was added in portions with cooling. The reaction mixture was stirred at room temperature

for 4 h, followed by addition of 20 ml of water. The reaction mixture was extracted with dichloromethane (3 x 30 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, the drying agent was filtered off and the filtrate was evaporated. The residue was dissolved in 100 ml of dry dichloromethane and 2.91 g (13.3 mmol) of di-*t*-butyl dicarbonate and 0.149 g (1.2 mmol) of 4-(dimethylamino)pyridine were added. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature under argon. The solvent was evaporated and the residue purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 98:2). The obtained viscous oil was dissolved in 40 ml of dichloromethane and 2.54 g (13.3 mmol) of *m*CPBA was added. The solution was stirred for 2 h at 0°C, after which the solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 98:2) to yield the Boc N_b-oxide.

To a stirred solution of 0.59 g (1.7 mmol) of Boc N_b-oxide in 15 ml of dichloromethane at 0°C was slowly added 3.0 ml of trifluoroacetic anhydride. The cooling bath was removed and stirring was continued for 2 h at rt, after which the solvent was evaporated. Methanol saturated with hydrogen chloride gas (20 ml) was added and the mixture was refluxed for 2 h. Alkaline work-up and purification by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 98:2) yielded two ethers.

2β-Methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine:

NMR: 1.54 (ddd, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.38 (dddd, 1H), 3.43 (s, 3H), 7.00-7.50 (m, 4H), 7.77 (br s, 1H).

MS: 256 (100%), 255 (86%), 255 (59%), 197 (35%), 169 (30%).

2α-Methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine:

NMR: 3.41 (s, 3H), 3.67 (br s, 1H), 3.68 (br d, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H), 7.72 (br s, 1H).

MS: 256 (100%), 255 (75%), 255 (70%), 223 (45%), 197 (40%), 170 (45%), 169 (65%).

EXAMPLE 19

1-(1,2α,3,4,6,7,12,12bα-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-1-ol

To a solution of 0.086 g (0.3 mmol) of 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine-2-carbaldehyde (*J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 22 (1995)

2317-2318) in 2 ml of dichloromethane at –60°C was added 0.22 ml (1.7 mmol) of 1M ethylmagnesium bromide. The reaction mixture was stirred for 4 h under argon. Work-up with aqueous sodium hydroxide, followed by extraction with dichloromethane, and purification by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 98:2) gave the title compound.

NMR: 1.02 (t, 3H), 1.93 (br d, 1H), 2.30 (br d, 1H), 6.80-7.40 (m, 4H).

MS: 284 (95%), 283 (100%), 225 (80%), 169 (36%).

EXAMPLE 20

(1,2α,3,4,6,7,12,12bα-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol

To a solution of 88 mg (0.31 mmol) of 1,2α,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]-quinolizine-2-carboxylic acid methyl ester in 3 ml of dry tetrahydrofuran was added dropwise 1 ml (3.0 mmol) of a solution of methylmagnesium chloride (3 M in tetrahydrofuran). The resulting solution was then refluxed for 90 min. The mixture was then worked-up as in example 7 to give the crude alcohol, which was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 95:5) to give the title compound.

NMR: 1.20 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 3.28 (br d, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H).

MS: 284 (86%), 283 (65%), 225 (100%).

EXAMPLE 21

(1,2α,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol

As in example 20, 64 mg (0.23 mmol) of 1,2α,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]-quinolizine-2-carboxylic acid methyl ester in 3 ml of dry tetrahydrofuran and 0.7 ml (2.1 mmol) of a solution of methylmagnesium chloride (3 M in tetrahydrofuran) were refluxed for 90 min. Work-up as above gave, after column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 90:10), the title compound.

NMR: 1.17 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 4.57 (br s, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H), 8.65 (br s, 1H).

MS: 284 (58%), 283 (53%), 225 (100%).

EXAMPLE 22

(2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-methanol

To a stirred solution of 0.36 g (3.6 mmol) of diisopropylamine in 4 ml of dry tetrahydrofuran at -50°C was added 2.0 ml (3.6 mmol) of n-butyllithium (1.8 M in hexanes). The mixture was allowed to warm up to -30°C (15 min), after which it was cooled to -70°C. At this temperature, 0.64 g (3.6 mmol) of hexamethylphosphoramide was added. Stirring was continued for 30 min at this temperature, after which 0.42 g (1.48 mmol) of methyl 1-[2-(3-indolyl)ethyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridine-4-carboxylate in 7 ml of tetrahydrofuran was added. After stirring for 20 min at -70°C, the mixture was allowed to warm up to -40°C (15 min). At this temperature, 0.3 g (3.6 mmol) of ethyl iodide was added and stirring was continued for 1 h. The cooling bath was then removed and, after additional 15 min, the mixture was quenched with 5% ammonia. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 20 ml) and the combined organic layers were washed with water. Drying over sodium sulfate, filtration and evaporation of the solvent gave the crude enamine, which was dissolved in 50 ml of methanol saturated with hydrogen chloride and the resulting solution was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was evaporated and the residue was treated with aqueous sodium hydrogen carbonate. After normal extraction procedures (dichloromethane), the solvent was evaporated to give the crude product, which was subjected to column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 98:2) to afford the intermediate ester, 2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine-2-carboxylic acid methyl ester. This compound was then treated with lithium aluminum hydride in dry tetrahydrofuran in the usual manner to give, after column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 95:5), the title alcohol.

NMR: 0.90 (t, 3H), 3.29 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.52 (br d, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H).

MS: 284 (100%), 283 (98%), 253 (33%), 197 (37%), 170 (33%), 169 (40%), 156 (34%).

EXAMPLE 23

(2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-methanol

A solution of 51 mg (0.16 mmol) of the ester intermediate obtained in example 22 (2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine-2-carboxylic acid methyl ester) in 4 ml of trifluoroacetic acid was refluxed under argon for 16 h. The acid was evaporated and the residue treated with aqueous sodium hydrogen carbonate. After normal extraction procedures (dichloromethane) a crude mixture (20:80) of the two diastereomers, 2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine-2-carboxylic acid methyl ester and 2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine-2-carboxylic acid methyl ester, was obtained. The latter isomer was separated by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 99:1) and it was then reduced in the usual way with lithium aluminum hydride in dry tetrahydrofuran. Purification as above then gave the title alcohol.

NMR: 0.87 (t, 3H), 3.51 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H).

MS: 284 (95%), 283 (100%), 253 (30%), 197 (30%), 170 (17%), 169 (23%), 156 (19%).

EXAMPLE 24

1-(2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-ethanone and

2-(2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol

As in example 20, 230 mg (0.74 mmol) of the ester intermediate obtained in example 22 (2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine-2-carboxylic acid methyl ester) in dry tetrahydrofuran (9 ml) and 3.7 ml (11.1 mmol) of methylmagnesium chloride (3M in tetrahydrofuran) were refluxed overnight. Usual work-up gave, after column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 98:2 – 95:5), a 5:1 mixture of two compounds.

1-(2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-ethanone:

NMR: 0.82 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.44 (br d, 1H), 7.05-7.50 (m, 4H), 8.05 (br s, 1H).

MS: 296 (83%), 295 (62%), 253 (100%), 184 (95%).

2-(2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol:

NMR: 1.05 (t, 3H), 1.24 (s, 6H), 3.42 (br d, 1H), 7.05-7.50 (m, 4H), 7.88 (br s, 1H).

MS: 312 (48%), 311 (37%), 253 (100%).

EXAMPLE 25

1-(2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-ethanol

The ketone obtained in the above reaction was reduced with sodium borohydride in methanol in the usual manner to give the title alcohol as an inseparable mixture of diastereomers.

NMR: 0.95 (t, 3H, minor), 1.18 (t, 3H, major), 3.61 (q, 1H, minor), 3.67 (q, 1H, major).

MS: 298 (100%), 297 (64%), 253 (87%).

EXAMPLE 26

2,3,4,5,7,8,13,13b-Octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole (Compound E)

To a solution of 0.20 g (1.2 mmol) of tryptamine in 5.0 ml of xylene was added 0.14 g (1.2 mmol) of ε-caprolactam. The mixture was refluxed for 7 h. After evaporation of the solvent, the residue was dissolved in 5.0 ml of toluene, 0.65 ml of freshly distilled phosphorus oxychloride was added and the reaction mixture was refluxed for 9 h. The solution was evaporated in vacuum and the residue was mixed with a 20% solution of acetic acid (3 x 10 ml). The solid was filtered off and the aqueous solution was made alkaline (pH 11) with 25% ammonium hydroxide under cooling and extracted with dichloromethane (3 x 20 ml). To the combined organic layers was added 6.0 ml of 4 M sodium hydroxide and this mixture was refluxed for 1 h. The organic phase was dried over sodium sulfate, the drying agent was filtered off and the filtrate was concentrated to give an oil, which was dissolved in 30 ml of methanol. To the cold solution was added 0.2 g (5.6 mmol) of sodium borohydride.

The mixture was stirred at room temperature for 1 h. Water was slowly added and the reaction mixture was extracted with dichloromethane (3 x 20 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, the drying agent was filtered off and the solvent evaporated to give the title compound, which was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 95:5).

NMR: 4.03 (br d, 1H), 7.11-7.46 (m, 4H), 8.05 (br s, 1H).

MS: 240 (52%), 239 (100%), 198 (10%), 170 (24%).

EXAMPLE 27

1α-Ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol

To a solution of 0.05 g (0.1 mmoles) of 1α-ethyl-1β-hydroxy-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine and 0.05 g (0.9 mmoles) of KOH in 1.0 ml of acetone was added 0.02 ml (0.3 mmoles) of iodomethane. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h. Water was slowly added and the reaction mixture was extracted with dichloromethane (3 x 20 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, the drying agent was filtered off and the filtrate was evaporated to give the title compound, which was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 95:5).

NMR: 0.71 (t, 3H), 1.01 (m, 2H), 3.59 (br s, 1H), 3.72 (s, 3H), 7.00-7.50 (m, 4H).

MS: 284 (21%), 283 (100%), 185 (60%), 170 (10%).

EXAMPLE 28

1α-Ethyl-12-ethyl-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol

The procedure of example 27 was repeated, except that iodoethane was used instead of iodomethane.

NMR: 0.71 (t, 3H), 1.00 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 3.60 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H).

MS: 298 (29%), 297 (19%), 199 (100%), 171 (33%).

EXAMPLE 29

1α-Methyl-1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-ol

To a solution of 0.48 g (3.0 mmol) of 2-(3-benzo[b]furanyl)ethylamine in 5.0 ml of xylene was added 0.34 g (3.0 mmol) of α-methyl-δ-valerolactone. The mixture was refluxed for 7.5 h. After evaporation of the solvent the residue was dissolved in 6.0 ml of toluene, 0.72 ml of freshly distilled phosphorus oxychloride was added and the reaction mixture was refluxed for 11 h. The solution was evaporated in vacuum and the obtained oil was mixed with a 20% solution of acetic acid (3 x 20 ml). The solid was filtered off and the aqueous solution was made alkaline (pH 11) with 25% ammonium hydroxide under cooling and extracted with dichloromethane (3 x 20 ml). To the combined organic phases was added 12.5 ml of 4 M sodium hydroxide and this mixture was refluxed for 1 h. The organic phase was dried over sodium sulfate, the drying agent was filtered off and the filtrate was concentrated to give the corresponding enamine, which was oxidised as described in example 9.

NMR: 1.18 (s, 3H), 3.25 (br d, 1H), 7.10-7.50 (m, 4H).

MS: 257 (25%), 242 (10%), 172 (100%).

EXAMPLE 30

(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol

The procedure of example 29 was repeated, except that to the formed enamine, 40 % aqueous formaldehyde was slowly added. The reaction mixture was refluxed for 3.5 h and the solvent was evaporated. The residue was diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic phase was dried over sodium sulfate, the drying agent was filtered off and the filtrate was evaporated to give the title compound, which was purified by column chromatography (silica gel, (dichloromethane/methanol, 98:2).

NMR: 0.89 (s, 3H), 3.40 (br s, 1H), 3.62 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 7.10-7.50 (m, 4H).

MS: 271 (69%), 270 (100%), 198 (45%), 171 (52%), 170 (60%).

EXAMPLE 31

1α-Isopropyl-1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-ol

The procedure of example 9 was repeated, except that 2-(3-benzo[b]furanyl)ethylamine was used instead of tryptamine.

NMR: 1.00 (m, 6H), 7.25 (m, 2H), 7.44 (m, 2H),

MS: 285 (23%), 242 (10%), 198 (10%), 186 (23%), 172 (100%).

EXAMPLE 32

1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-ol

The procedure of example 29 was repeated, except that α-ethyl-δ-valerolactone was used instead of α-methyl-δ-valerolactone.

NMR: 0.73 (t, 3H), 3.22 (br s, 1H), 7.00-7.30 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 2H).

MS: 271 (15%), 186 (18%), 173 (11%), 172 (100%), 170 (28%).

EXAMPLE 33

(1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol

The procedure of example 30 was repeated, except that α-ethyl-δ-valerolactone was used instead of α-methyl-δ-valerolactone.

NMR: 0.62 (t, 3H), 3.48 (br s, 1H), 3.52 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 7.00-7.30 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 2H).

MS: 285 (56%), 284 (100%), 268 (19%), 198 (36%), 172 (20%), 171 (44%), 170 (54%).

EXAMPLE 34

5,6,7,7a,11,11b,12-Decahydro-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluoren-11a-ol

The procedure of example 29 was repeated, except that instead of 2-(3-benzo[*b*]furanyl)ethylamine and α-methyl-δ-valerolactone, tryptamine and hexahydroisobenzofuran-1-one were used.

NMR: 4.45 (br d, 1H), 7.00-7.60 (m, 4H), 9.11 (br s, 1H).

MS: 296 (8%), 143 (100%), 130 (81%).

EXAMPLE 35

1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13-Decahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene

To a solution of 0.356 g (1.26 mmol) of *N*-[2-(3-indolyl)ethyl)]decahydroisoquinoline in 20 ml of ethanol was added a solution of 1.6 g of mercuric acetate and 1.88 g of ethylenediaminetetra-acetic acid disodium salt dihydrate in 40 ml of water and the resulting mixture was refluxed for 3 h. The cooled mixture was made basic with dilute ammoniumhydroxide (pH 11) and then extracted with dichloromethane (3 x 30 ml). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and the solvent evaporated to give the crude enamine (mixture of regioisomers), which was directly used in the next step (see example 36). The pure enamine could be obtained by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol/ triethylamine, 98:1:1).

EXAMPLE 36

2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-Decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-13cβ-ol (Compound F)

As in example 9, 0.42 g (1.51 mmol) of the crude enamine from example 35 was treated with 0.21 g of potassium iodide and 0.32 g of iodine in 30 ml of acetonitrile. After reduction with 0.29 g of sodium borohydride in 30 ml of methanol, the crude product was purified by column chromatography (silica, dichloromethane/methanol, 99:1) to afford the pure alcohol.

NMR: 3.18 (br s, 1H), 7.0-7.55 (m, 4H), 9.18 (br s, 1H).

MS: 296 (25%), 295 (10%), 185 (15%), 171 (100%).

EXAMPLE 37

(2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-Decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthrenyl)-13cβ-methanol

A solution of 150 mg (1.51 mmol) of the above pure enamine (from example 35), 2 ml of 36% aqueous formaldehyde and 0.2 ml *N*-ethyldiisopropylamine in 10 ml of acetonitrile was refluxed for 3 h. After work-up the crude product was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 98:2) to afford the pure alcohol.

NMR: 3.29 (br s, 1H), 3.98 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H), 10.05 (br s, 1H).

MS: 310 (88%), 309 (100%), 293 (34%), 197 (67%), 184 (35%), 170 (90%), 169 (77%).

EXAMPLE 38

3β,4α-Dimethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine

To a solution of 0.422 g (1.65 mmol) of *N*-[2'-(3'-indolyl)ethyl)]-2,3-dimethylpiperidine in 25 ml of ethanol was added 2.1 g of mercuric acetate and 2.46 g of ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt dihydrate in 50 ml of water and the resulting mixture was refluxed for 3 h. The cooled mixture was made basic with dilute ammoniumhydroxide and then extracted with dichloromethane. Drying over sodium sulfate, filtration and evaporation of the solvent gave the crude enamine, which was dissolved in 30 ml methanol and cooled with an ice bath. A few drops of acetic acid were added followed by 0.322 g of sodium borohydride in portions. After stirring for 1.5 h, the mixture was worked up in the usual manner to give the crude product, which was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol (98.5:1.5).

NMR: 0.89 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 3.76 (br d, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H), 7.71 (br s, 1H).

MS: 254 (95%), 253 (100%), 239 (30%), 170 (31%), 169 (36%).

EXAMPLE 39

(1α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-ylmethoxy)-acetic acid ethyl ester

A solution of 0.02 g (0.07 mmol) of (1β-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol (*Gazz. Chim. Ital.* **111** (1981) 257-267) in *N,N*-dimethylformamide-toluene (1 ml, 1:1) was added to 6.8 mg (0.28 mmol) of sodium hydride, previously washed with heptane. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and then ethyl bromoacetate (0.009 ml, 0.084 mmol) in toluene (1 ml) was added dropwise. The stirring was continued for 3 h at rt. Water was slowly added and the reaction mixture was extracted with dichloromethane (3 x 20 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, the drying agent was filtered off and the filtrate was evaporated to give the title compound, which was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/ methanol, 5:5).

NMR: 0.61 (t, 3H), 1.28 (t,3H), 3.49 (s, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.30 (q, 2H), 4.55 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 10.64(s, 1H).

MS: 370 (40%), 369 (30%), 283 (12%), 267 (100%), 197 (12%), 170 (12%), 169 (16%)

EXAMPLE 40

5,6,7,7aβ,8,9,10,11,11aβ,11bα-Decahydro-12-oxa-6a-aza-indeno[1,2-a]fluorene

To a solution of 0.70 g (0.43 mmol) of 2-(3-benzo[*b*]furanyl)ethylamine in 30 ml of chlorobenzene was added 0.13 g (0.87 mmol) of *cis*-1,2-cyclohexanedicarboxylic anhydride. The mixture was irradiated in a microwave oven (1000 W, T=130°C) for 30 min. Chlorobenzene was replaced by ethanol (5 ml) and 82.7 mg (2.18 mmol) of sodium borohydride was added. The mixture was stirred at rt for 18 h, after which water was added and the product was isolated in the usual manner. Trifluoroacetic acid (0.12 ml, 1.53 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h at rt. Alkaline work-up (4 M sodium hydroxide), gave the amide intermediate, which was dissolved in diethyl ether (15 ml), 0.1 g (2.63 mmol) of lithium aluminum hydride was added and the reaction mixture was refluxed for 1.5 h. Water was slowly added under cooling. After normal extraction procedures, the crude product was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 90:10).

NMR: 1.77 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 7.18–7.50 (m, 4H).

MS: 267 (46%), 266 (100%), 185 (52%), 170 (12%).

EXAMPLE 41

1-Methyl-1α,3,4,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene (Compound G)

The procedure of example 26 was repeated, except that α-methyl-δ-valerolactone and 2-(3-benzo[b]furanyl)ethylamine were used instead of ε-caprolactam and tryptamine, respectively.

NMR: 0.88 (d, 3H), 3.34 (br s, 1H), 7.19-7.43 (m, 4H).

MS: 241 (40%), 240 (50%), 226 (100%), 198 (10%), 170 (68%), 170 (24%).

EXAMPLE 42

(1-Hydroxymethyl-1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl]-methanol

The procedure of example 41 was repeated, except that δ-valerolactone was used instead of α-methyl-δ-valerolactone, and the obtained enamine was treated with formaldehyde as in example 14.

NMR: 3.30 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.82 (s, 1H), 4.31 (d, 1H), 7.18-7.50 (m, 4H).

MS: 287 (56%), 286 (60%), 270 (40%), 256 (100%), 198 (34%), 172 (26%), 170 (54%).

EXAMPLE 43

1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene

A solution of 173.1 mg (0.64 mmol) of the alcohol described in example 30 in 5 ml of tetrahydrofuran was added to 153.0 mg (6.38 mmol) of sodium hydride, previously washed with heptane. The reaction mixture was stirred at 35°C for 1 h followed by dropwise addition of a solution of 0.04 ml (0.64 mmol) of iodomethane in tetrahydrofuran (5 ml). The stirring was continued for 1h. Water was slowly added and the reaction mixture was extracted with dichloromethane (3 x 20 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, the drying agent was filtered off and the filtrate was evaporated to give the title compound, which was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 90:10).

NMR: 0.74 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.36 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 7.20-7.52 (m, 4H).

MS: 285 (80%), 284 (100%), 270 (20%), 254 (98%), 198 (35%), 171 (82%), 170 (70%).

EXAMPLE 44

2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bβ,13cβ-Decahydro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene and 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bα,13cβ-decahydro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene

The procedure of example 41 was repeated, except that *cis*-octahydro-isochromen-1-one was used instead of α-methyl-δ-valerolactone. The two isomers were separated by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/heptane, 70:30).

2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bβ,13cβ-Decahydro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene:

NMR: 3.28 (s, 1H), 7.17-7.53 (m, 4H).

MS: 281 (40%), 280 (100%), 238 (15%), 198 (12%), 170 (24%).

2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bα,13cβ-decahydro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene:

NMR: 2.75 (d, 1H), 7.15-7.43 (m, 4H).

MS: 281 (38%), 280 (100%), 198 (16%), 170 (30%).

EXAMPLE 45

1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-carboxylic acid ethyl ester

To a mixture of 0.375 g (2.33 mmol) of 2-(3-benzo[b]furanyl)ethylamine and triethylamine (0.97 ml, 7.0 mmol) in dichloromethane (3 ml) was added 0.56 g (2.33 mmol) 5-chloro-2-ethoxycarbonyl-2-methylvaleroyl chloride (prepared according to the process described for the corresponding 2-ethyl derivative in *J. Org. Chem.* 45 (1980) 32-34) in dichloromethane (4 ml). After stirring at rt for 45 min, water was added and the mixture was extracted with dichloromethane. Drying over sodium sulfate, filtration of the drying agent and evaporation of the solvent gave the crude amide, which was purified by column chromatography (ethyl acetate/heptane, 1:1). The pure amide (0.3 g, 0.82 mmol) was dissolved in toluene (3 ml) and 0.38 ml (4.1 mmol) of phosphorus oxychloride was added. The mixture was refluxed for 2 h, after which it was evaporated to dryness. The residue was dissolved methanol (3 ml) and 57 mg (1.5 mmol) of sodium borohydride was added in portions. After stirring at rt for 1 h, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. Drying over sodium sulfate, followed by filtration and evaporation gave the crude ester which was purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/heptane, 1:1).

NMR: 0.65 (t, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.30 (br s, 1H), 7.16-7.50 (m, 4H).

MS: 313 (70%), 312 (100%), 284 (22%), 240 (32%), 198 (80%), 171 (35%), 170 (95%).

EXAMPLE 46

1-Ethoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene

The procedure of example 43 was repeated, except that iodoethane was used instead of iodomethane.

NMR: 0.74 (s, 3H), 1.17 (t, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.96 (d, 1H), 7.10-7.60 (m, 4H).

MS: 299 (70%), 298 (92%), 270 (40%), 254 (100%), 198 (34%), 171 (86%), 170 (72%).

EXAMPLE 47

(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol

To a suspension of 0.31 g (8.23 mmol) of lithium aluminum hydride in dry tetrahydrofuran (10 ml), was added 0.86 g (2.74 mmol) of the ester described in example 45 in dry tetrahydrofuran (10 ml). The reaction mixture was refluxed for 1 h. Water was slowly added and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 20 ml). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and the filtrate was evaporated to give the desired product, which was purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/heptane, 50:50).

NMR: 1.30 (s, 3H), 2.98 (br s, 1H), 3.21 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 4.33 (s, 1H), 7.15-7.55 (m, 4H).

MS: 271 (52%), 270 (100%), 198 (34%), 172 (20%), 171 (44%), 170 (66%).

EXAMPLE 48

(1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindeno[2,1-a]quinolizin-1-yl)-methanol

The procedures described in examples 45 and 47 were repeated, except that 2-(3H-inden-1-yl)-ethylamine was used instead of 2-(3-benzo[b]furanyl)ethylamine.

NMR: 0.82 (s, 3H), 3.07 (br s, 1H), 3.23 (d, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 7.05-7.35 (m, 4H).

MS: 269 (43%), 268 (100%), 252 (29%), 196 (36%), 168 (40%).

EXAMPLE 49

1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-carboxylic methyl ester

The procedure of example 45 was repeated, except that 5-chloro-2-ethoxycarbonyl-2-ethylvaleroyl chloride was used instead of 5-chloro-2-ethoxycarbonyl-2-methylvaleroyl chloride.

NMR: 0 .90 (t, 3H), 6.90-7.58 (m, 4H).

MS: 327 (72%), 326 (100%), 312 (20%), 298 (20%), 254 (30%), 198 (54%), 172 (60%), 170 (90%).

EXAMPLE 50

1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene

The procedure of example 43 was repeated, except that the alcohol described in example 47 was used as the starting compound.

NMR: 1.44 (s, 3H), 2.99 (d, 1H), 3.15 (br s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.70 (d, 1H), 7.18-7.50 (m, 4H).

MS: 285 (84%), 284 (100%), 270 (14%), 254 (92%), 198 (34%), 171 (74%), 170 (50%).

EXAMPLE 51

(1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-yl)-methanol

The procedure of example 47 was repeated, except that the ester described in example 49 was used as the starting compound.

NMR: 1.00 (t, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 7.15-7.60 (m, 4H).

MS: 286 (90%), 285 (68%), 284 (100%), 268 (16%), 198 (22%), 171 (22%), 170 (36%).

EXAMPLE 52

1-β-Hydroxymethyl-1-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine-6β-carboxylic acid methyl ester

The procedure of the preparation of (1β-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol (*Gazz. Chim. Ital.* 111 (1981) 257-267) was repeated, except that L-tryptophan methyl ester was used instead of tryptamine.

NMR: 0.74 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.46 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H), 8.90 (br s, 1H).

MS: 328 (26%), 327 (100%), 299 (38%), 268 (32%), 170 (10%), 169 (24%).

EXAMPLE 53

Resolution of 1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol

A solution of 0.3 g (1.1 mmol) of (±)-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol and 0.16 g (1.1 mmol) of L-tartaric acid in 15 ml of acetone was refluxed for 30 min. On standing at room temperature overnight there was deposited of 200 mg of a solid. After two recrystallizations from methanol the collected L-tartrate salt was partitioned between dichloromethane and 10% sodium hydroxide solution, dried over sodium sulfate and evaporated to yield 116.6 mg of (-)-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol with $[\alpha]_D$= -64.5° (c, 0.011 in $CHCl_3$). The other enantiomer (+)-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol $[\alpha]_D$= +64.5° (c, 0.011 in $CHCl_3$) was isolated from the mother liquor in the same manner.

EXAMPLE 54

Resolution of (1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol

The procedure of example 53 was repeated, except that (+)-diacetyl-L-tartaric anhydride and isopropanol were used instead of L-tartaric acid and acetone. Optical purities of the separated enantiomers were confirmed by chiral HPLC (column: DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD CHIRACEL OJ, dimension 0.46 cm * 25 cm, flow: 0.5 ml/min, mobile phase: n-hexane (Merck Uvasol for Spectroscopy)/isopropanol (Rathburn, HPLC-grade) (100:20), UV detection at 272 nm, retention times: 8.8 min [(+)-(1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-

4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol] and 11.1 min [(-)-(1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol].

EXAMPLE 55

Resolution of (1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol

The procedure of example 53 was repeated, except that (-)-di-p-toluoyl-L-tartaric acid monohydrate and ethyl acetate were used instead of L-tartaric acid and acetone. Optical purities of the separated enantiomers were confirmed by chiral HPLC (column: DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD CHIRACEL OJ, dimension 0.46 cm * 25 cm, flow: 0.8 ml/min, mobile phase: n-hexane (Merck Uvasol for Spectroscopy)/isopropanol (Rathburn, HPLC-grade) (180:20), UV detection at 254 nm, retention times: 7.8 min [(+)-(1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol] and 12.6 min [(-)-(1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol].

EXAMPLE 56

Enantiomers of 1-methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene

The procedure of example 43 was repeated, except that pure enantiomers, (+)-(1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol and (-)-(1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, respectively, from example 54 were used instead of the alcohol described in example 30. Optical purities of the products were confirmed by chiral HPLC (column: ROCKLAND TECHNOLOGIES, INS ULTRON ES-OVM, dimension 4.6 cm * 15 cm, flow: 0.8 ml/min, mobile phase: 0.04 M KH_2PO_4 (pH 4.6)/acetonitrile (Merck Lichrosolv Isocratic grade for liquid chromatography) (90:10), retention times 3.8 min [(-)-1-methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene] and 5.8 min [(+)-1-methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene].

EXAMPLE 57

Enantiomers of 1-methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene

The procedure of example 43 was repeated, except that pure enantiomers, (+)-(1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol and (-)-(1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, respectively, from example 55 were used instead of the alcohol described in example 30. Optical purities of the products were confirmed by chiral HPLC (column: DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD CHIRACEL OJ, dimension 0.46 cm * 25 cm, flow: 0.8 ml/min, mobile phase: n-hexane (Merck Uvasol for Spectroscopy), retention times 5.6 min [(+)-1-methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene] and 6.3 min [(-)-1-methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene].

The following known compounds can be prepared analogously or according to the methods known in the literature.

1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol (Compound H): The procedure of example 6 was repeated, except that 1-ethyl-4,9-dihydro-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (*J. Chem. Soc., Perkin Trans I* (1977) 2109-2115) was used instead of 1-isobutyl-4,9-dihydro-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indole.

2β-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-ol and **2α-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-ol** are prepared following the procedures described in *J. Org. Chem.* 56 (1991) 2701-2712 and *Chem. Ber.* 106 (1973) 3106-3118. **1,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1α-ol** and **1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1β-ol** are prepared according to the procedure described in *Chem. Pharm. Bull.* 34 (1986) 3713-3721. **1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** is prepared according to the method described in *J.Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1972) 461. **1,4,6,7,12,12b-Hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** (Compound I) is prepared according to the method described in *Tetrahedron* 45 (1989) 3975-3992.

3,4,6,7,12,12b-Hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine and **1-ethyl- 3,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** are prepared according to the method described in *Bull. Soc. Chim. Fr.* 7-8 (1976) 1222. **1α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** and **1β-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** (Compound J) are prepared according to the method described in *Tetrahedron* 45 (1989) 7615-7630. **1α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol** (Compound K) and **(1β-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol** (Compound L) are prepared according to the method described in *Gazz. Chim. Ital.* 111 (1981) 257-267. **(1β-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol** (Compound M) is prepared according to the method described in *Indian J. Chem., Sect. B* 22 (1983) 531. **3-Ethyl-2-methyl-1,4,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine** (Compound N) and **3α-ethyl-2α-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** are prepared according to the method described in *Tetrahedron* 46 (1990) 2633-2650. **2,3,5,6,7,11,11b-Hexahydro-1H-indolizino[8,7-*b*]indole** is prepared according to the method described in *J. Org. Chem.* 53 (1988) 4236. **(1β,2,3,4,6,7,12,12bα-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol** (Compound O) is prepared by reduction of the corresponding ester which synthesis is described in *Tetrahedron* 52 (1996) 9925. **1-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-ethanol** (Compound P) is prepared by reduction of its corresponding ketone which synthesis is described in *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 719. **1β-Propyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine** is prepared according to the method described in *J. Org. Chem.* 34 (1969) 330. **1α-Ethyl-1β-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** is prepared according to the method described in *J. Chem. Res. (S)* (1995) 382. **2β-*Tert*-butyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** and **2β-tert-butyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine** (Compound Q) are prepared according to the method described in *Tetrahedron* 45 (1989) 3975. **2-*tert*-Butyl-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** and **2-*tert*-butyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine** are prepared according to the method described in *Tetrahedron* 47 (1991) 2879-2894. **(-)-1α-Ethyl-**

1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol and **(+)-1α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol** are obtained by resolution of their racemic mixture (Compound K).

As already mentioned hereinbefore, the compounds of the present invention show interesting pharmacological properties, namely they exhibit affinity for alpha2 adrenoceptors. The said pharmacological activity of the compounds of the invention is demostrated with the pharmacological tests presented below.

EXPERIMENT I: **Radioligand binding to alpha2-adrenoceptors**

Examples of the alpha2-adrenoceptor binding affinities of the compounds including in the present invention are shown in the Table 1. Many of these compounds are high-affinity ligands for all the alpha2-receptors, but some of them display selectivity for the alpha2C-subtype.

Table 1. Calculated Ki values from radioligand binding assays using cells expressing human alpha2-adrenoceptor subtypes

Compound	Binding affinity (Ki; nM)		
	alpha2A	alpha2B	alpha2C
A	480	330	61
B	130	160	25
C	710	580	87
D	29	81	17
E	30	110	26
F	514	not measured	70
G	96	not measured	22
H	280	45	23
I	150	460	85
J	210	520	75
K	359	245	31
L	85	20	18
M	440	470	110
N	130	1110	46
O	380	270	110
P	290	410	90
Q	27	40	6,4

02-04-2004

FI030025

EXPERIMENT II: ***In vitro*** **antagonism on the alpha2-adrenoceptors**

The functional activities of two compounds (K and L) displaying alpha2C-selectivity in binding experiments were determined as the abilities of the compounds to inhibit the epinephrine-stimulated binding of ^{35}S-GTPγS to G proteins (Jasper, J.R. et al., *Biochem. Pharmacol.* 55(7) (1998) 1035-44) in membranes of CHO cells stably transfected with the human alpha2-adrenoceptor subtypes. The antagonist potencies of compound K and compound L are presented in the Table 2. The results show that these compounds are selective antagonists for the alpha2C-subtypes.

Table 2. The mean antagonist potencies (K_B) of compound K and compound L on the human alpha2-adrenoceptor subtypes.

Compound	Antagonist potency (K_B; nM)		
	alpha2A	alpha2B	alpha2C
K	295	351	23
L	320	75	4,2

In vivo **effects of alpha2C-selective compounds**

It is currently not well-known in the art what effects *in vivo* could be attributed to a selective alpha2C-antagonism. Based on available knowledge and our previous experience, we have selected two different behavioral models, namely *d*-amphetamine –stimulated locomotor activity model and the forced swimming test, in order to demonstrate specific alpha2C-antagonistic effects in the CNS of mice and rats *in vivo*. The selection of these methods is essentially based on published hypotheses on theoretical effects of alpha2C-antagonists; in the lack of suitable ligands, these hypotheses were based on studies employing mice with genetically altered alpha2C-adrenoceptor expression (Scheinin, M. et al., *Life Sci* 68(19-20) (2001) 2277-85).

EXPERIMENT III: **D-amphetamine stimulated locomotor activity test**

Genetically modified mice having non-functional alpha2C-adrenoceptors (alpha2C-"knockout"; alpha 2C-KO) are more sensitive to the locomotor-enhancing

AMENDED SHEET

effects of the psychostimulant d-amphetamine and, on the other-hand, over-expression of the alpha2C-adrenoceptor in mice (alpha2C-OE) leads to an opposite effect, i.e. to attenuation of the stimulant effect (Scheinin, M. et al., *Life Sci* 68(19-20) (2001) 2277-85). Thus, it could be hypothesized that alpha2C-antagonist would potentiate the locomotor effects of d-amphetamine.

The above assumption was tested by administering groups of mice (n = 10-12/dose group) amphetamine (4 micromol/kg s.c.) either alone or together with the alpha2C-antagonists (3 micromol/kg s.c.) of this invention or with the alpha2-subtype non-selective potent alpha2-antagonist (1 micromol/kg s.c.) (Haapalinna, A. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 356 (1997) 570-582), and by subsequently measuring the locomotor activity of mice with an automated infrared photobeam system designed for activity studies (PAS CageRack, SanDiego Instruments, San Diego, CA., USA). As expected, both of the tested alpha2C-selective antagonists increased the activity of mice (Figure 1a+b), as was expected for alpha2C-antagonist. The subtype non-selective alpha2-antagonist also potentiated the d-amphetamine effect. The tested compounds did not affect the baseline locomotor activity of mice (at doses between 0.1 – 10 mg/kg s.c.).

EXPERIMENT IV: **Antagonism of alpha2-agonist –induced sedation**

One of the prominent effects of non-selective alpha2-agonists in rodents is their ability to cause profound sedation. This effect, measured as locomotor inhibition by the alpha2-agonist dexmedetomidine was not modified in mice with genetically altered alpha2C-expression (Scheinin, M. et al., *Life Sci* 68(19-20) (2001) 2277-85). On the other hand, alpha2-agonist did not have sedative effect in mice with genetically disrupted alpha2A-adrenoceptor (Hunter, J.C. et al., *British Journal of Pharmacology* 122(7) (1997) 1339-44). Therefore, since the sedative effect of alpha2-agonists is generally attributed to the alpha2A-adrenoceptor, it is expected that alpha2C-antagonists would not modulate significantly the alpha2-agonist-induced sedation. This assumption was tested in experiment, where dexmedetomidine was administered to mice pre-treated with the alpha2C-antagonists compound K or compound L, or the subtype non-selective antagonist atipamezole (Haapalinna, A. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 356 (1997) 570-582). As expected, the alpha2C-antagonists did not have clear effects, whereas

atipamezole effectively antagonised the effect of dexmedetomidine. This result demonstrates the lack of alpha2A-antagonism of the alpha2C-selective compounds of the present invention (Figure 2).

EXPERIMENT V: **Forced swimming test**

Forced swimming test (FST, i.e. Porsolt's test) is generally used in the pharmacological screening of new antidepressants. In this test, antidepressants increase the animals' activity compared to non-treated controls. Alpha2C-KO mice appeared to be more active, and alpha2C-OE mice were less active in FST (U.S. Patent No. 5,902,807 and Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68(19-20)** (2001) 2277-85). Therefore, it was tested, whether a selective alfa2C-antagonist would have antidepressant-like activity (e.g. activity-increasing property) in the FST. The figure 3 shows how both of the alpha2C-compounds increased activity in this test as was expected based on studies on transgenic mice (Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68(19-20)** (2001) 2277-85) and as reported with recently developed alpha2C-antagonist (WO 01/64645). Also the positive control substances desipramine and fluoxetine (clinically effective antidepressant agents) were active. The subtype non-selective alpha2-antagonist atipamezole did not possess antidepressant-like effect, as expected (WO 01/64645).

EXPERIMENT VI: **Prepulse inhibition of the startle reflex**

Prepulse-inhibition (PPI) of a startle response refers to the reduction in the startle response caused by a low intensity non-startling stimulus (the prepulse) which is presented shortly before the startle stimulus. PPI can be used as an operational measure of sensorimotor gating and appears to be present in all mammals, including rats and humans (Swerdlow, N.R. et al., *The archives of general psychiatry* **51** (1994) 139-154). Normally functioning PPI can be disrupted by psychostimulants, such as d-amphetamine or phencyclidine (PCP), and reversed by clinically effective antipsychotics.

In a previous study, alpha2C-KO mutation was associated with weakened PPI whereas alpha2C-OE demonstrated increased PPI. In other words, the genetically altered alpha2C-expression in mice was associated with changes in PPI in a way suggesting that an alpha2C-antagonist would decrease PPI (Scheinin, M. et al., *Life*

Sci 68(19-20) (2001) 2277-85). This hypothesis was tested with compounds K and L alone and against PCP –disruption of the PPI.

Groups of rats (n =10/group) were administered the alpha2C-antagonists 20 min before, and PCP or vehicle 10 min before measurement of the acoustic startle reactivity and PPI in a test system designed for startle studies (SR-LAB, San Diego Instruments, CA, USA). It was found that the alpha2C-antagonists were able to attenuate the PPI disruption caused by PCP (Figure 3). This was unexpected and opposite to the hypothesis based on transgenic studies. The non-selective alpha2-antagonist atipamezole produced different effects than was observed with the selective alpha2C-antagonists: atipamezole did not enhance PPI, but it increased the startle reflex per se (i.e. startle without prepulses)(Figure 4).

In conclusion, the results presented in this chapter show that those antagonists which are classified as alpha2C-selective according to *in vitro* experiments, appeared to function as alpha2C-selective antagonists also *in vivo* in a manner that was predicted based on the available knowledge on alpha2C-antagonism. However, the finding that the alpha2C-antagonists did not decrease PPI, as predicted, but on the contrary, increased PPI, could be considered unexpected and this adds the novelty value of the now proposed usefulness of the compounds of the present invention.

The compounds according to the invention may be used to treat any disease or condition wherein alpha-2 antagonists are indicated to be effective. The compounds can also be used to reverse effects induced by alpha-2 agonists. Accordingly, the compounds of the invention may be useful in the treatment of various disorders of the central nervous system (CNS), i.e. different neurological, psychiatric and cognition disorders (such as depression, anxiety disorders, post traumatic stress disorder, schizophrenia, Parkinson's disease and other movement disorders). Furthermore, they may be used in the treatment of various peripheral disorders, e.g. diabetes, orthostatic hypotension, lipolytic disorders (such as obesity), Raynaud's disease or both male and female sexual dysfunctions.

The selective alpha-2C antagonists of the present invention may be used for the treatment of various disorders or conditions of CNS-system where alpha-2C antagonists are indicated to be beneficial, for example, to alleviate the symptoms of

02.04.2004

1050025

various mental disorders propagated by stress, Parkinson's disease, depression, negative symptoms of schizophrenia, attention deficit hyperactivity disorder, post-traumatic stress-disorder, and anxiety disorders.

In addition, due to the novel and previously unpublished findings of the effects of the present alpha2C-antagonists on the PCP –disrupted PPI, the alpha2C-selective compounds can also be used to treat disorders and conditions associated with sensorimotor gating deficits, particularly disorders and conditions wherein the sensorimotor gating deficits results in sensory flooding and cognitive fragmentation causing dysfunction in attention and perception. Such disorders and conditions include, but are not limited to, schizophrenia, obsessive compulsive disorder, Tourette's syndrome, blepharospasm and other focal dystonias, temporal lobe epilepsy with psychosis, drug-induced psychosis (for example, psychosis caused by chronic use of dopaminergic agents) (Braff, D.L. et al., *Psychopharmacology (Berl)* 156(2-3) (2001) 234-258), Huntington's disease, Parkinson's disease, disorders caused by fluctuation of the levels of sex hormones (such as premenstrual syndrome), and panic disorder.

Further, the symptoms which are usually associated with above-mentioned disorders or conditions include, but are not limited to, hallucination, delusion, parathymia, agitation, psychotic cognitive impairment (including deficits in thinking and speech), social withdrawal and withdrawal symptoms (including delirium) associated with cessation of cigarette smoking or alcohol or drug abuse. These symptoms may also be seen in animals in exceptional circumstances, for example, during withdrawal from masters or during transportation.

Due to their selectivity of action, the alpha-2C antagonists of the invention have less or no undesirable side-effects attributed to non-selective alpha2-antagonism, such as increases in blood pressure, heart rate, salival secretions, gastrointestinal secretion, anxiety, and startle reactivity per se (Ruffolo, R.R.J. et al., *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 32 (1993) 243-279).

The compound of the invention can be administered for example enterally, topically or parenterally by means of any pharmaceutical formulation useful for said administration, and containing at least one active compound of formula I in

AMENDED SHEET

pharmaceutically acceptable and effective amounts together with pharmaceutically acceptable diluents, carriers, and/or excipients known in the art. The manufacture of such pharmaceutical formulations is well known in the art.

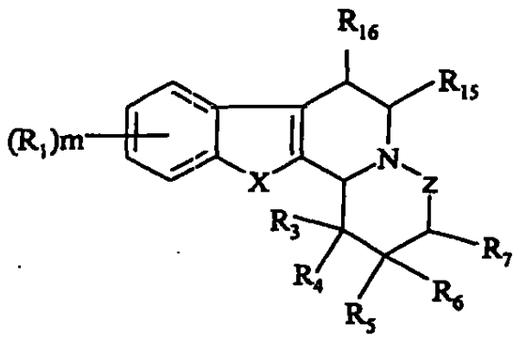
The therapeutic dose to be given to a patient in need of treatment will vary depending on the compound being administered, the species, age and the sex of the subject being treated, the particular condition being treated, as well as the route and method of administration, and are easily determined by person skilled in the art. Accordingly, the typical dosage for oral administration is from 5 μg/kg to 100 mg/kg per day and that for parenteral administration from 0.5 μg/kg to 10 mg/kg for an adult mammal.

The present invention further provides a compound of the invention or an ester or salt thereof for use as alpha-2 antagonist. Furthermore, a method for the treatment of diseases or conditions where alpha-2 antagonists, e.g. alpha-2C antagonists, are indicated to be useful, e.g. a method for the treatment of diseases or conditions of the central nervous system, is provided. In such a method a therapeutically effective amount of a compound of the invention is administered to a subject in need of such treatment. The use of the compounds of the invention for the manufacture of a medicament to be used for the above indications is also provided.

Those skilled in the art will appreciate that the embodiments described in this application could be modified without departing from the broad inventive concept. Those skilled in the art also understand that the invention is not limited to the particular disclosed embodiments, but is intended to also cover modifications to the embodiments that are within the spirit and scope of the invention.

CLAIMS

1. Use of a compound of formula I,



I

wherein,

X is CR_2R_2', O, S or NR_2;

Z is $-CHR_8-(CH_2)n-$ or a single bond;

R_1 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halogen, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino or carboxyl;

R_2 and R_2' are independently H, hydroxy or (C_1-C_6)alkyl or R_2 and R_2' form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a carbonyl group;

R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, NH_2, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino,mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or one of R_3 or R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached;

R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring substituted with 1 to 3 substituent(s) R_9 each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached;

R_7 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_8 is H,hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or, only when n is 0, R_7 and R_8 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituent(s) R_{10} each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_{15} is H, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-,

(C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or carboxyl;

R_{16} is H or (C_1-C_6)alkyl;

R_7 and R_8 are attached to the carbon ring atoms, which are adjacent;

m is 0 to 2; and

n is 0 or 1,

or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, with the proviso, that the compound is not 1,2,3,4,5,10b-hexahydro-10-thia-3a-aza-cyclopenta[a]fluorine, for the manufacture of a medicament for the treatment of diseases or conditions where antagonists of alpha-2 adrenoceptors are indicated to be useful.

2. The use of a compound according to claim 1, wherein X is NR_2.

3. The use of a compound according to any one of claims 1 or 2, wherein m is 0, n is 0, R_2 is H, R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO- or (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl, R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkoxy, R_6 is H or (C_1-C_6)alkyl and R_7 is H, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl.

4. The use of a compound according to any one of claims 1 to 3, wherein R_3 is H or (C_1-C_6)alkyl and R_4 is hydroxy or hydroxy(C_1-C_6)alkyl.

5. The use of a compound according to any one of claims 1 or 2, wherein R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed six membered saturated carbocyclic ring.

6. The use of a compound according to any one of claims 1 or 2, wherein R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached.

7. The use of a compound according to any one of claims 1 to 5, wherein the compound is 1α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (1β-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol or 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-decahydro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-one.

8. The use of a compound according to claim 1, wherein X is CR_2R_2'.

9. The use of a compound according to claim 1, wherein X is O

10. The use of a compound according to claim 1, wherein X is S.

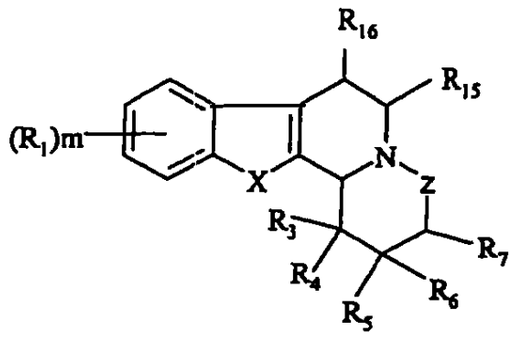
11. The use of a compound according to any one of claims 1 to 10, for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder of the central nervous system, diabetes, orthostatic hypotension, lipolytic disorders, Raynaud's disease or male and female sexual dysfunctions.

12. The use according to claim 11, wherein the disorder of the central nervous system is depression, anxiety disorders, post-traumatic stress disorder, schizophrenia, Parkinson's disease, or another movement disorder.

13. The use of a compound according to any one of claims 1 to 10 for the manufacture of a medicament for use as a selective alpha-2C antagonist.

14. The use according to claim 13 for the manufacture of a medicament for the treatment of mental disorders propagated by stress, Parkinson's disease, depression, negative symptoms of schizophrenia, attention deficit hyperactivity disorder, post-traumatic stress-disorder, or anxiety disorders.

15. A compound of formula IA



IA

wherein,

X is CR_2R_2', O or S;

Z is $-CHR_8-(CH_2)n-$ or a single bond;

R_1 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halogen, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino or carboxyl;

R_2 and R_2' are independently H, hydroxy or (C_1-C_6)alkyl or R_2 and R_2' form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a carbonyl group;

R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, NH_2, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino,mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_5)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or one of R_3 or R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached;

R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-

(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring substituted with 1 to 3 substituent(s) R_9 each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached;

R_7 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_8 is H,hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or, only when n is 0, R_7 and R_8 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituent(s) R_{10} each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_{15} is H, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or carboxyl;

R_{16} is H or (C_1-C_6)alkyl;

R_7 and R_8 are attached to the carbon ring atoms, which are adjacent;

m is 0 to 2; and

n is 0 or 1,

or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, with the provisos, that

a) when X is O, m is 0 and n is 0, then R_3-R_8 are not all simultaneously hydrogen;

b) the compound is not 1,2,3,4,5,10b-hexahydro-10-thia-3a-aza-cyclopenta[a]fluorene; 1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-thia-4a-aza-benzo[a]fluorene; 1-(1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-thia-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-yl)-ethanone or 1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-thia-4a-aza-benzo[a]fluorene-1-carboxylic acid methyl ester.

16. A compound according to claim 15, wherein X is CR_2R_2'.

17. A compound according to claim 15, wherein X is O.

18. A compound according to claim 15, wherein X is S.

19. A compound according to any one of claims 15 to 18, wherein R_3 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO- or (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl and R_4 is H, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl.

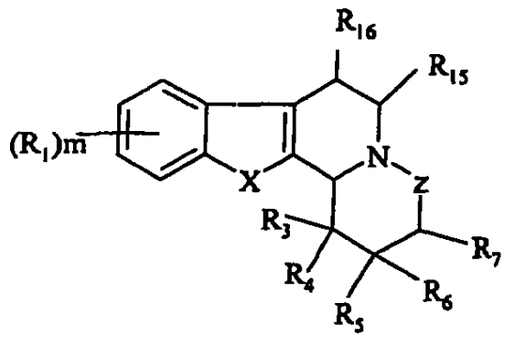
20. A compound according to any one of claims 15 to 19, wherein R_3 is hydroxy, hydroxy(C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl and R_4 is (C_1-C_6)alkyl.

21. A compound according to any one of claims 15 to 18, wherein R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed six membered saturated carbocyclic ring.

22. A compound according to any one of claims 15 to 21, wherein the compound is 1α-Methyl-1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, (1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-

methanol, (-)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, (+)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, 1α-Isopropyl-1,3,4,5,6,11b-Hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, 1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, (1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-yl)-methanol, 1-Methyl-1α,3,4,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (1-Hydroxymethyl-1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl]-methanol, 1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (-)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (+)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, 1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-carboxylic acid ethyl ester, 1-Ethoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, (-)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, (+)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, 1α--Ethyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-carboxylic methyl ester, 1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (-)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (+)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-yl)-methanol, acetic acid 1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ylmethyl ester or (1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindeno[2,1-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol.

23. A compound of formula IB



IB

wherein,

X is NR_2;

R_2 is (C_1-C_6)alkyl;

Z is $-CHR_8-(CH_2)n-$ or a single bond;

R_1 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halogen, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino or carboxyl;

R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, NH_2, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino,mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or one of R_3 or R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached;

R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-

(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring substituted with 1 to 3 substituent(s) R_9 each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached;

R_7 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_8 is H,hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or, only when n is 0, R_7 and R_8 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituent(s) R_{10} each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_{15} is H, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or carboxyl;

R_{16} is H or (C_1-C_6)alkyl;

R_7 and R_8 are attached to the carbon ring atoms, which are adjacent;

m is 0 to 2; and

n is 0 or 1,

or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the provisos, that

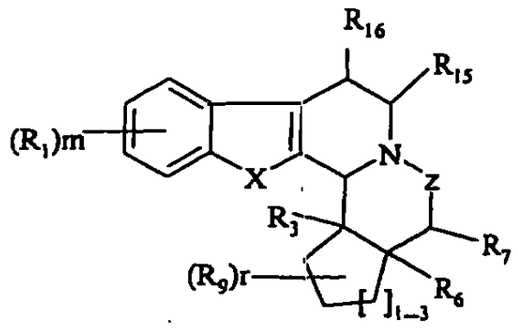
a) when m is 0 or R_1 is methoxy and R_4 is H or ethyl, then R_3 is not methoxy-CO;

b) the compound is not 12-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine; 1-Ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine; 2,3-Diethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine; 12-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol; 2-(1-Ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-ethanol; 11-Methyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-*b*]indole; (11-Methyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-yl)-methanol, (1,11-Diethyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-yl)-methanol or 3-(1-ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-propionic acid methyl ester.

24. A compound according to claim 23, wherein R_3 is hydroxy, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, hydroxy$(C_1\text{-}C_6)$alkyl or $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy$(C_1\text{-}C_6)$alkyl and R_4 is H, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl or hydroxy$(C_1\text{-}C_6)$alkyl.

25. A compound according to any one of claims 23 or 24, wherein the compound is 1α-Ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol or 1α-Ethyl-12-ethyl-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol.

26. A compound of formula IC



IC

wherein,

X is NR_2;

R_2 is H;

Z is $-CHR_8-(CH_2)n-$ or a single bond;

n is 0;

R_1 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halogen, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino or carboxyl;

R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, NH_2, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino,mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or R_3 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached;

R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached;

R_7 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_8 is H,hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or, only when n is 0, R_7 and R_8 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituent(s) R_{10} each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, $(C_1-$

C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_9 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_{15} is H, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or carboxyl;

R_{16} is H or (C_1-C_6)alkyl;

R_7 and R_8 are attached to the carbon ring atoms, which are adjacent;

m is 0 to 2; and

r is 1 to 3;

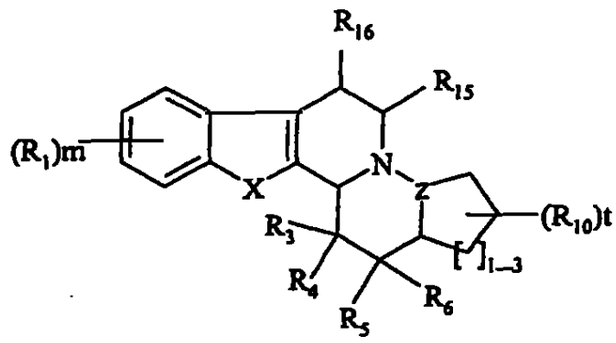
or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the provisos, that the compound is not 10-methyl-5,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12-decahydro-6H-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluorene; 3-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13,13b,13c-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]phenanthrene-4-carboxylic acid methyl ester; methyl-3-ethyl-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]cyclopent[a]indolizine-2-carboxylate; methyl-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]cyclopent[a]indolizine-2-carboxylate or 12c-ethyl-1,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-cyclopent[1,2]indolizino[8,7-b]indol-3(2H)-one.

27. A compound according to claim 26, wherein r is 1 and R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl.

28. A compound according to any one of claims 26 or 27, wherein the compound is 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-decahydro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-one, 1,2,3,4,5,6,7,8,13,13b-decahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-

c]phenanthrene, acetic acid 1α,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-yl ester or acetic acid 1β,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-yl ester.

29. A compound of formula ID



ID

wherein,

X is NR_2;

R_2 is H;

Z is -CH-(CH_2)n-;

n is 0;

R_1 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halogen, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino or carboxyl;

R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, NH_2, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino,mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or

NO_2, or one of R_3 or R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached;

R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring substituted with 1 to 3 substituent(s) R_9 each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached;

R_{10} is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_{15} is H, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-$(C_1-$

C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or carboxyl;

R_{16} is H or (C_1-C_6)alkyl;

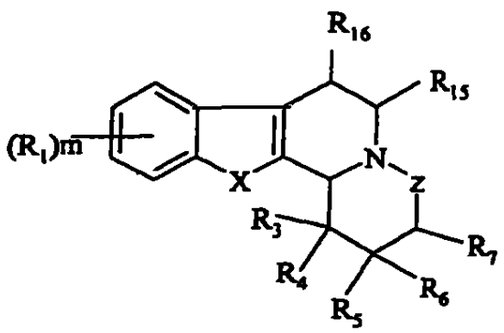
R_7 and R_8 are attached to the carbon ring atoms, which are adjacent;

m is 0 to 2; and

t is 0 to 3;

or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the provisos, that the compound is not 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene; 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene; 9-methoxy-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene or 1-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene-2-carboxylic acid methyl ester.

30. A compound of formula IE



IE

wherein,

X is NR_2;

R_2 is H;

Z is $-CHR_9-(CH_2)n-$ or a single bond;

R_1 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halogen, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino or carboxyl;

R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, NH_2, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino,mono- or di(C_1-

C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or one of R_3 or R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached;

R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring substituted with 1 to 3 substituent(s) R_9 each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached;

R_7 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_8 is H,hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or, only when n is 0, R_7 and R_8 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated

carbocyclic ring unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituent(s) R_{10} each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_{15} is H, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or carboxyl;

R_{16} is H or (C_1-C_6)alkyl;

R_7 and R_8 are attached to the carbon ring atoms, which are adjacent;

m is 0 to 2; and

n is 1,

or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the proviso, that the compound is not 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-2,3-diethyl-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole; acetic acid 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indol-2-ylmethyl ester; 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole-2-[(phenylmethoxy)methyl] or 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole-4-ethyl-2-[(phenylmethoxy)methyl].

31. A compound according to claim 30, wherein the compound is 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole.

32. A compound which is 2β-Methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, 2α-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, 1α-Ethyl-2α-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 1α-Isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (-)-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-

a]quinolizin-1-ol, (+)-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 1β-Isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, (1α-Isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (1α- *n*-Propyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-butan-2-ol, 1-(1,2α,3,4,6,7,12,12bα-Octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-1-ol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-propan-2-ol, 1-*s*-Butyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 1-Cyclohexyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 9-Fluoro-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (-)-(1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (+)-(1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (1α-Ethyl-1,4,6,7,12,12bβ-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 3β,4α-Dimethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine, (1,2α,3,4,6,7,12,12bα-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, (1,2α,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, (2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-methanol, (2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-methanol, (1-αEthyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-ylmethoxy)-acetic acid ethyl ester, 1-(2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-ethanone, 1-(2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-ethanol, 2-(2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, 2-(3-ethyl-1,2α,3α,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, (3-ethyl-2-methyl-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 3-ethyl-1,2-dimethyl-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, 1,2-dimethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1β-ol, (1-ethyl-2-methyl-1β,2β,3β,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-3-yl)-methanol, 1-β-Hydroxymethyl-1-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine-6β-carboxylic acid methyl ester,

5,6,7,7aβ,8,9,10,11,11aβ,11bα-Decahydro-12-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*a*]fluorene, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bβ,13cβ-Decahydro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bα,13cβ-Decahydro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-13cβ-ol, (-)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-13cβ-ol, (+)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-13cβ-ol, (2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-Decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthrenyl)-13cβ-methanol or 5,6,7,7a,11,11b,12-Decahydro-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluoren-11a-ol.

33. A pharmaceutical composition comprising at least one compound according to any one of claims 15 to 32 and a pharmaceutically acceptable diluent, carrier and/or excipient.

34. A compound according to any one of claims 15 to 32 for use as a medicament.

35. A method for the treatment of a disease or condition where an antagonist of alpha-2 adrenoceptors is indicated to be useful, which comprises administering to a mammal in need of the treatment an effective amount of at least one compound according to claim 1.

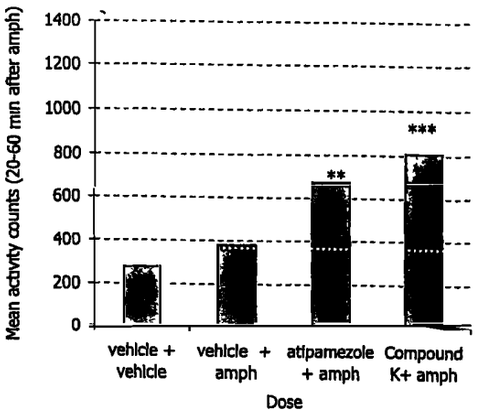

Mean activity counts (20-60 min after amph)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
**
***
vehicle + vehicle
vehicle + amph
atipamezole + amph
Compound K+ amph
Dose

FIG 1a

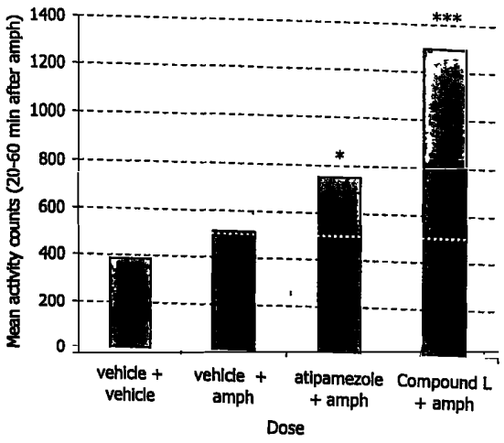

Mean activity counts (20-60 min after amph)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
*
***
vehicle + vehicle
vehicle + amph
atipamezole + amph
Compound L + amph
Dose

FIG 1b

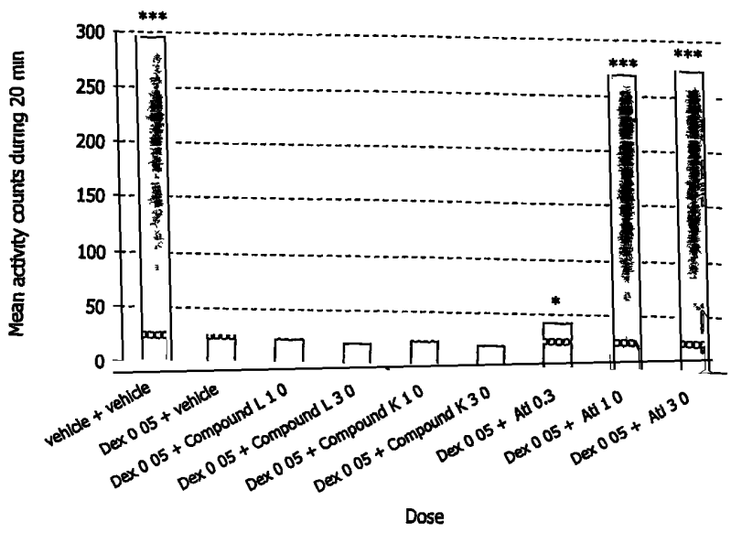

Mean activity counts during 20 min
300
250
200
150
100
50
0
***
***
***
*
vehicle + vehicle
Dex 0 05 + vehicle
Dex 0 05 + Compound L 1 0
Dex 0 05 + Compound L 3 0
Dex 0 05 + Compound K 1 0
Dex 0 05 + Compound K 3 0
Dex 0 05 + Ati 0.3
Dex 0 05 + Ati 1 0
Dex 0 05 + Ati 3 0
Dose

FIG 2

Mean ± SEM cumulative total activity during 5 min test swim (s)
120
105
90
75
60
45
30
15
0
***
***
***
***
Vehicle
Compound K
Compound L
Atipamezole
Desipramine
Fluoxetine
Treatment

FIG 3

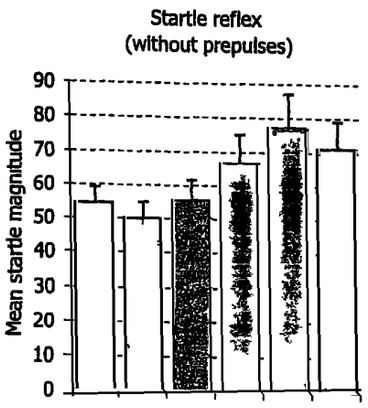

Startle reflex
(without prepulses)
Mean startle magnitude
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

FIG 4a

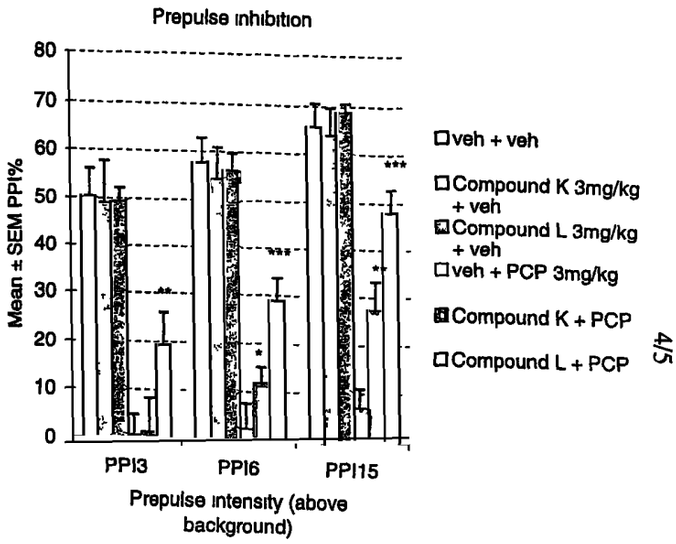

Prepulse inhibition
Mean ± SEM PPI%
80
70
60
50
40
30
20
10
0
PPI3
PPI6
PPI15
Prepulse intensity (above background)
veh + veh
Compound K 3mg/kg + veh
Compound L 3mg/kg + veh
veh + PCP 3mg/kg
Compound K + PCP
Compound L + PCP

FIG 4b

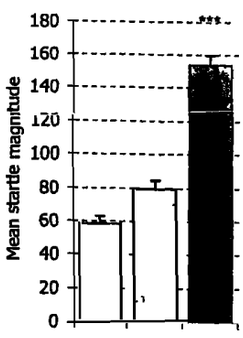

Startle reflex
(without prepulses)
Mean startle magnitude
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
***

FIG 5a

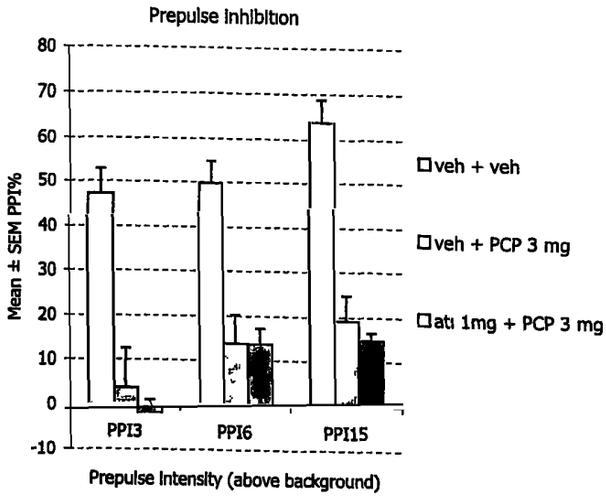

Prepulse inhibition
Mean ± SEM PPI%
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
PPI3
PPI6
PPI15
Prepulse intensity (above background)
veh + veh
veh + PCP 3 mg
ati 1mg + PCP 3 mg

FIG 5b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FI 03/00255

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D455/00 C07D471/04 C07D491/147 C07D495/14 A61K31/55
A61K31/4375 A61P3/06 A61P3/10 A61P9/02 A61P15/10
A61P25/00 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/22

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)
IPC 7 C07D A61K

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 686 226 A (HUFF JOEL R ET AL) 11 August 1987 (1987-08-11) column 1, line 7 - line 58 column 2, line 27 - line 35; examples Alfa2-adrenergic antagonists with use as antidepressives and antidiabetics and satisfying claims 1,9 and 10-14 ---	1-35
X	EP 0 213 793 A (WYETH JOHN & BROTHER LTD) 11 March 1987 (1987-03-11) abstract; examples column 9, line 23 - line 30; claims Analogous alfa2-adrenergic antagonists with use as, e.g., antidepressives and antidiabetics ---	1-35

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 June 2003	21 07 2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	PER RENSTRÖM /EÖ

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FI 03/00255

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61P25/24 A61P25/28

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)

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 492 303 A (MORRISON GLENN CURTIS ET AL) 27 January 1970 (1970-01-27) column 1, line 24 -column 2, line 20 column 5 -column 9; examples 3-12 Compounds satisfying claims 1-3, 5 and 11-14, for use as central nervous system depressants ---	1-7, 11-14, 23-35
X	EP 0 130 823 A (RICHTER GEDEON VEGYESZET) 9 January 1985 (1985-01-09) Compounds satisfying formuls IC in claim 26, whith pharmacological properties --- -/--	26,27, 30,33,34

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 June 2003	

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	PER RENSTRÖM /EÖ

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI 03/00255

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 35
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [X] Claims Nos.: 1-35
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/FI 03/00255

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 35

Claim 35 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-35

The expressions "diseases or conditions where antagonists of alpha-2-adrenoreceptors are indicated to be useful" in claims 1-10, "disorder of the central nervous system" and "lipolytic disorders" in claim 11, "movement disorder" in claim 12, "for use as a selective alpha-2C antagonist" in claim 13 and "mental disorders propagated by stress" in claim 14 may relate to a large number of different disorders and conditions which cannot be clearly defined by these expressions. The claims are in violation with the requirements of Article 6 PCT that claims shall be clear and concise. The search has therefore been limited to the other, more clearly defined, diseases and groups of diseases mentioned in the present claims 11-12 and 14.

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible.
Consequently, the search has been restricted to:

claims 1-15 related to the compounds of claims 15-32,
claims 16, 18-20, 22, 24-29 and 31-32,
claim 30 for Z = -CHR8-(CH2)n- and
claims 33-34 related to the compounds of claims 16, 18-20, 22, 24-29, 31-32 and claim 30 for Z = -CHR8-(CH2)n-.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1999:246819, Document no. 131:53570; GRIFFITH, RENATE ET AL: "Modeling of adrenoceptor ligand targets based on novel medium- or macro-sized fused nitrogen heterocyclic systems" XP002245426 & Journal of Computer-Aided Molecular Design (1999), 13(1), 69-78, Compound satisfying formula I with alpha2-adrenergic activity; proviso compound in claim 15 abstract ---	1,3-6, 9-15, 17-22, 33-35
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1981:533210, Document no. 95:133210 ; BOELSING, EKKEHARD ET AL: "Reactions of indole derivatives. XLVI. Stereoselective route to isoeburnamonine" XP002245427 & Chemische Berichte (1981), 114(5), 1932-7, Compounds satisfying formula IC abstract ---	26,27,30
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1978:597770, Document no. 89:197770; POGOSYAN, S. A. ET AL : "Indole derivatives. LX. 1,2,3,4,4a,5,7,8,13b,13c-Decahydro-13H-benz(g)indolo(2,3-a)indolizines and 1,2,3,4,4a,5,7,8,9,14,14b,14c-dodecahydroisoindolo(1,2-a)indolo(2,3-c)azepines" XP002245428 & Armyanskii Khimicheskii Zhurnal (1978), 31(4), 260-6, Compound satisfying formula IC with analgesic properties abstract ---	1-6,11, 23,24, 26,27, 30,33-35
X	DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File HCAPLUS, HCAPLUS accession no. 2001:855109, Document no. 137:88229; ABDEL-ZAHER, AHMED O. ET AL: "The potential antidiabetic activity of some alpha-2 adrenoceptor antagonists " XP002245429 & Pharmacological Research (2001), 44(5), 397-409 abstract ---	1-6, 11-14, 23,24, 33-35

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FI 03/00255

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RIKU AANTAA MD: "Alpha2-adrenoceptor antagonists" BAILLIÈRE'S CLINICAL ANAESTHESIOLOGY, vol. 14, no. 2, 2000, pages 285-292, XP002245599 the whole document ---	1-6, 11-14, 23,24, 33-35
X	GUAY AT ET AL: "Yohimbine treatment of organic erectile dysfunction in a dose-escalation trial." INT J IMPOT RES., vol. 14, no. 1, February 2002 (2002-02), pages 25-31, XP002245425 the whole document -----	1-6, 11-14, 23,24, 33-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FI 03/00255

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4686226 A	11-08-1987	DE 3675714 D1	03-01-1991
		EP 0214556 A1	18-03-1987
		JP 62111986 A	22-05-1987
EP 0213793 A	11-03-1987	AT 73804 T	15-04-1992
		AU 582663 B2	06-04-1989
		AU 6080486 A	12-02-1987
		CA 1308720 C	13-10-1992
		DE 3684384 D1	23-04-1992
		DK 380286 A ,B,	11-02-1987
		EP 0213793 A2	11-03-1987
		ES 2003086 A6	16-10-1988
		GB 2178741 A ,B	18-02-1987
		GR 862077 A1	24-12-1986
		HU 45054 A2	30-05-1988
		IE 59304 B1	09-02-1994
		JP 1955829 C	28-07-1995
		JP 6084374 B	26-10-1994
		JP 62039586 A	20-02-1987
		KR 9406630 B1	23-07-1994
		PT 83154 A ,B	01-09-1986
		US 4788202 A	29-11-1988
		ZA 8605844 A	30-03-1988
US 3492303 A	27-01-1970	NONE	
EP 0130823 A	09-01-1985	HU 34974 A2	28-05-1985
		CA 1248958 A1	17-01-1989
		DK 317284 A	30-12-1984
		EP 0130823 A2	09-01-1985
		FI 842236 A	30-12-1984
		JP 60045581 A	12-03-1985
		US 4587251 A	06-05-1986

PATENT COOPERATION TREATY

50

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

ORION CORPORATION
ORION PHARMA
Industrial Property Rights
P.O. Box 65
FIN-02101 Espoo
FINLANDE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	15.06.2004

Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
ALFA2-TKK	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/FI 03/00255	03.04.2003	03.04.2002

Applicant
ORION CORPORATION et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Hundt, D Tel. +49 89 2399-8042

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

57

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ALFA2-TKK	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/FI 03/00255	International filing date *(day/month/year)* 03.04.2003	Priority date *(day/month/year)* 03.04.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D455/00		
Applicant ORION CORPORATION et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

   ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of 55 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the opinion
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☐ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
30.10.2003	15.06.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Boletti-Cremers, K Telephone No. +49 89 2399-8541

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/FI 03/00255

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*:

Description, Pages

1, 23-50	as originally filed
2-22, 51-59	received on 02.04.2004 with letter of 01.04.2004

Claims, Numbers

1-35	received on 02.04.2004 with letter of 01.04.2004

Drawings, Sheets

1/5-5/5	received on 02.04.2004 with letter of 01.04.2004

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

   These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

   ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).

   ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).

   ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

   ☐ contained in the international application in written form.

   ☐ filed together with the international application in computer readable form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

   ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

   ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

   ☐ the description, pages:

   ☐ the claims, Nos.:

   ☐ the drawings, sheets:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/FI 03/00255

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

   (Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

   ☐ the entire international application,

   ☒ claims Nos. 35

   because:

   ☒ the said international application, or the said claims Nos. 35 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

   see separate sheet

   ☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

   ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

   ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

   ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

   ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-35 under proviso
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-35
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-34
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/FI 03/00255

see separate sheet

POINT I.

The claimed matter satisfies the requirements of Art 34 (2) (b) , last sentence PCT.

POINT III.

For the assessment of the presently worded claim 35 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as industrially applicable claims to the use of a compound in medical treatment, but will allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a new medical treatment.

POINT V.

The following documents , quoted in the I.S.R., have been considered as relevant for the examination of the present application . Their numbering will be adhered to for the rest of the procedure.

(1) US-A-4 686 226, cited in the application.
(2) EP-A-0 213 793.
(3) US-A-3 492 303, cited in the application.
(4) EP-A-0 130 823.
(5) Journal of Computer aided Molecular Design (1999), 13(1) , pp. 69-78.
(6) Chemische Berichte (1981), 114(5), pp. 1932-7.
(7) Armyanski Khimichskii Zhurnal, (1978) , 31(4), 260-266.
(8) Pharmacological Research (2001), 44(5) , 397-409.
(9) Baillière's Clinical Anaesthesiology, vol. 14, no. 2, 2000, pages 285-292.
(10) International Journal of Impotence Research, vol. 14, no. 1, 2002, pp.25-31.

1. Novelty.

1.1 In view of the restriction of the definitions of the radicals R_5 and R_6 in replacement of the original disclaimers , as presently on file in claims 1 and 15 , the novelty of the claimed matter versus the content of (1) can be acknowledged , because the

benzothiophene analogues of the benzofurane compounds disclosed in (1) are no longer claimed.

1.2 Since the sulphonamide substituted compounds of (2) do not fall within the scope of present use claim 1 or compound claim 15 and any of the other compound claims on file , the claimed matter can be regarded a novel with respect to the content of (2).

1.3 By restricting the definitions of R_4 and R_5 when they from together a ring as in present claims 1, 23 and 26 to definitions where said ring must now be substituted , not only previous (original) disclaimers of claims 23 and 26 becomes obsolete, but also the novelty of claims 1,23 and 26 vis à vis the content of (3) can be acknowledged.

1.4 In view of the evidence provided by the Applicant (cf. Annex 1 of his letter dated 01.04.2004) with respect to the content of (4) , the novelty of the claims-especially claim 26- with respect to the content of (4) can be acknowledged.

1.5 In view of the fact that compound (6) of (5) has been properly disclaimed from claim 1, 15 (nevertheless , the orthography of the disclaimed compound of claim 1 should be corrected : fluorine should read fluorene), the novelty of the claims vis à vis the content of (5) can be acknowledged.

1.6 The same conclusion as for (5) can be drawn from the content of (6) , since both compounds 7 and 8 where (and are) properly disclaimed from claim 26 (present and original).

1.7 By restricting the definitions of R_4 and R_5 when they from together a ring as in present claim 26 to definitions where said ring must now be substituted , not only previous (original) disclaimer of claim 26 which excluded already not substituted compounds of (7) becomes obsolete, but possibly also the novelty of the claims vis à vis the content of (7) could be acknowledged under the proviso that a translation of (7) could possibly be provided by the Applicant at the entry of present application into the regional proceedings .

Indeed , since the IPEA is not familiar with Russian, it might be necessary to reexamine the novelty of the claims in view of the translation of (7) in order to investigate the full content of that document.

1.8 Insofar as the yohimbine, efaxoran, idazoxan, atipamezole, tolazoline compounds of (8), (9), (10) possess structural characteristics which do not fall within the scope of the claimed matter on file , as evidenced in Annex 2 of the Applicant's letter dated 01.04.2004, the claimed matter can also be regarded as novel with respect to the content of (8), (9), (10) .

1.9 Conclusion.

Present application deals obviously , **on one hand,** with the (first or second) use of compounds which are either novel or known for the purpose to provide medicaments for the treatment of diseases or conditions where inhibitors of α2-adrenoreceptors are indicated to be useful and , **on the other hand,** with the provision of compounds which prima facie are novel for the same purpose.

At this stage of the proceedings it is not clear what was searched and the IPEA has not the intention to ask for an additional search during the PCT proceedings . Nevertheless, the Applicant is invited to reformulate to claims so as to render them searchable when the application will reach the regional proceedings.
An additional search will be asked later in the regional proceedings.

Additionally, since the main claims are associated to many disclaimers from which some are still not linked to the prior art quoted above , the desired extension of protection of the claims concerned is unclear in scope
The Applicant is invited to give the reasons of the existence of each of the still unclarified provisos which are encompassed in all the main claims on file.
If the unclarified provisos are related to a prior art which was not quoted in the Search Reports, he is also invited to name it, quote it in the description , and possibly already discuss its content.

2. Inventiveness.

Although the novelty of the claimed matter can be clearly acknowledged under proviso (see point 1.1.7 above), the examination of the inventiveness will be postponed until the entry of the application into the regional proceedings.
However , it should already be pointed out that documents (1), (3), (5), (8), (9), (10) and possibly (7) appear to be relevant for the examination of the inventiveness of the claims

on file, since they relate to closely structural related compounds for the same use as the one associated to the compounds involved in the use and the compound mentioned in the claims on file.

3. Formal Points.

3.1 The Applicant is already warned that he might have to face a non unity objection in the future because , even if the application deals with a single problem , the solutions proposed (the use - or the compounds) do not necessarily have the same most relevant prior art or necessitate the examination of a single piece of prior art under 2 (or more) different aspects and thus those solutions (the various main claims) might to be linked to each other by the same inventive concept.

3.2 Presently claimed matter is considered as too broad and speculative in scope in that it encompasses a large amount of possibilities not yet explored by the Applicant (compare the amount of compounds tested and those involved in the claims).
The claimed matter should preferably be restricted to preferred embodiments which could also be regarded as patentable in the regional proceedings to come.

3.3 Documents (2), (4),(6)-(10) should be quoted and briefly discussed in the description when the application will enter the regional proceedings.

Compounds that are non-specific to any of the above-mentioned alpha2 subtypes, and compounds that are specific to certain alpha2 subtypes, are already known. For example, atipamezole is a non-specific alpha2 antagonist. Atipamezole has been described in, for example, EP-A-183 492 (cf. p.13, compound XV) and Haapalinna, A. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 356 (1997) 570-582. U.S. Patent No. 5,902,807 describes compounds that are selective antagonists for the alpha2C subtype and may be used in the treatment of mental illness, e.g. mental disturbance induced by stress. Such compounds include, for example, MK-912 and BAM-1303. Furthermore, WO-A-99 28300 discloses substituted imidazole derivatives having agonist-like activity for alpha2B- or 2B/2C-adrenoceptors. In addition, WO 01/64645 relates to derivatives of quinoline useful as alpha2 antagonists, as well as to selective alpha2C antagonist agents. The disclosures of all documents cited above in this paragraph are incorporated by reference herein.

Several arylquinolizine derivatives and related compounds have been described in the literature, some of which possess valuable pharmaceutical effects. For example, U.S. Patents No. 4,806,545 and 4,044,012 describe 1,1-disubstituted indolo[2,3-*a*]quinolizidines useful as vasodilators and antihypoxic agents. Further, substituted arylquinolizine derivatives, described for example in U.S. Patent No. 4,686,226 possessing alpha2-adrenoceptor antagonistic activity are useful for example as antidepressant, antihypertensive, or antidiabetic agents or platelet aggregation inhibitors. In addition, U.S. Patent No. 3,492,303 relates to indolo[2,3-*a*]quinolizidines useful as central nervous system depressants. Molecular modelling of targets for synthesis of alpha1A and alpha2 selective ligands is discussed in Griffith, R. et al., *J. Comput.-Aided Mol. Design* 13 (1999) 69-78.

SUMMARY OF THE INVENTION

An object of the present invention is to provide further antagonists of alpha2-adrenoceptors that can be used for the treatment of diseases or conditions of the peripheric or central nervous system where alpha2-antagonists are indicated to be useful. Accordingly, an object of the present invention is to provide further

compounds to be used as alpha2 antagonist agents in the treatment of mammals, including humans and animals.

The invention also provides compounds useful as selective alpha2C antagonist agents for the treatment of various disorders or conditions of the central nervous system where alpha2C antagonists are indicated to be useful.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figures 1a and b show the results from two separate locomotor activity tests where the locomotor activity of mice was tested after injections of vehicle or amphetamine (amph) (4 micromol/kg). The mice were pre-treated (20 min before amphetamine) either with vehicle, the subtype non-selective alpha2-antagonist atipamezole (1 micromol/kg) or the alpha2C-antagonists, compound K (3 micromol/kg)(Fig a) or compound L (3 micromol/kg)(Fig b). * $p<0.05$, ** $p<0.01$ and *** $p<0.001$ compared to vehicle + amph –group (1-way ANOVA + LSD –test).

Figure 2 shows alpha2-agonist-induced sedation (measured as locomotor inhibition) in mice. The non-selective alpha2-antagonist atipamezole (Ati) antagonised the sedative effects of the alpha2-subtype non-selective agonist, dexmedetomidine (Dex; 50 nmol/kg s.c.), while the alpha2C-selective antagonists did not have significant effects. (veh = vehicle). (***$p<0.001$, compared to Dex + vehicle)

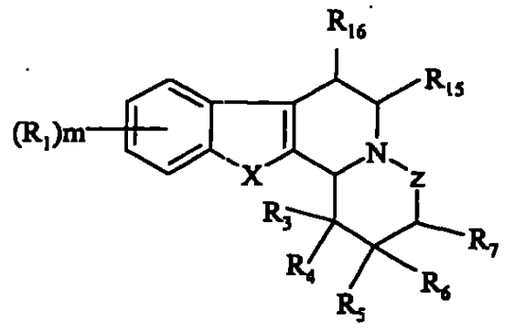
Figure 3 shows the effect of the alpha2C-selective antagonists compound K (3 micromol/kg) and compound L (3 micromol/kg), the non-selective antagonist atipamezole (10 micromol/kg) and the reference antidepressants desipramine (10 micromol/kg) and fluoxetine (10 micromol/kg) in the forced swimming test in rats. All compounds, except atipamezole, increased activity (***$p<0.001$, compared to vehicle).

Figures 4a and 4b show the effect of compounds K and L on the startle reflex and its prepulse inhibition in rats. (Veh = vehicle). Asterisks as in Figure 1; comparisons were performed between PCP (phencyclidine) + vehicle and PCP + compounds K and L.

Figures 5a and 5b show the effect of the non-selective antagonist atipamezole (ati) on the startle reflex and its prepulse inhibition in rats in the prescence of phencyclidine (PCP); (veh = vehicle). Asterisks as in Figure 1, compared to the vehicle + PCP –group.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

One embodiment of the present invention covers the use of compounds of formula I,



I

wherein,

X is CR_2R_2', O, S or NR_2;

Z is $-CHR_8-(CH_2)n-$ or a single bond;

R_1 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halogen, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino or carboxyl;

R_2 and R_2' are independently H, hydroxy or (C_1-C_6)alkyl or R_2 and R_2' form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a carbonyl group;

R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, NH_2, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino,mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di$(C_1-$

C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or one of R_3 or R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached;

R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring substituted with 1 to 3 substituent(s) R_9 each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached;

R_7 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_8 is H,hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or, only when n is 0, R_7 and R_8 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituent(s) R_{10} each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-

C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_{15} is H, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or carboxyl;

R_{16} is H or (C_1-C_6)alkyl;

R_7 and R_8 are attached to the carbon ring atoms, which are adjacent;

m is 0 to 2; and

n is 0 or 1,

or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, with the proviso, that the compound is not 1,2,3,4,5,10b-hexahydro-10-thia-3a-aza-cyclopenta[a]fluorine, for the manufacture of a medicament for the treatment of diseases or conditions where alpha2 antagonists are indicated to be effective.

In a possible subgroup of the compounds of formula I X is NR_2.

In another possible subgroup of the compounds of formula I m is 0, n is 0, R_2 is H, R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO- or (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl, R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkoxy, R_6 is H or (C_1-C_6)alkyl and R_7 is H, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl.

In another possible subgroup of the compounds of formula I R_3 is H or (C_1-C_6)alkyl and R_4 is hydroxy or hydroxy(C_1-C_6)alkyl.

In another possible subgroup of the compounds of formula I R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed six membered saturated carbocyclic ring.

In another possible subgroup of the compounds of formula I R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached.

In a further possible subgroup of the compounds of formula I the compound is 1α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (1β-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol or 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-decahydro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-one.

In another possible subgroup of the compounds of formula I X is CR_2R_2'.

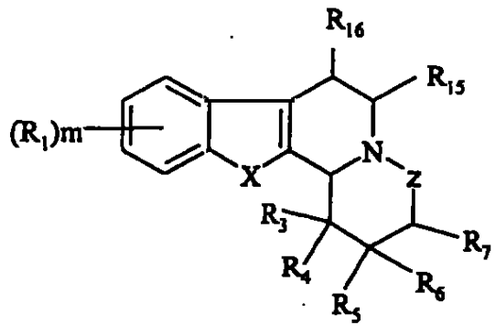
In a further possible subgroup of the compounds of formula I X is S.

In yet another possible subgroup of the compounds of formula I X is O.

When X is O, one possible subgroup of the compounds of formula I includes R_5 and R_6 as defined in the description of the use of the compounds of formula I above.

Another possible subgroup of the compounds of formula I when X is O is where R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl and R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl.

Another embodiment of the invention provides new compounds of formula IA:



IA

wherein,

X is CR_2R_2', O or S;

Z, R_1, R_2, R_2', R_3-R_{10}, R_{15} and R_{16}, m and n are as defined in claim 1,

or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, with the provisos, that

a) when X is O, m is 0 and n is 0, then R_3-R_8 are not all simultaneously hydrogen;

b) the compound is not 1,2,3,4,5,10b-hexahydro-10-thia-3a-aza-cyclopenta[a]fluorene; 1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-thia-4a-aza-benzo[a]fluorene; 1-(1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-thia-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-yl)-ethanone or 1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-thia-4a-aza-benzo[a]fluorene-1-carboxylic acid methyl ester; for example

wherein X is CR_2R_2'; or

wherein X is O; or

wherein X is S; or

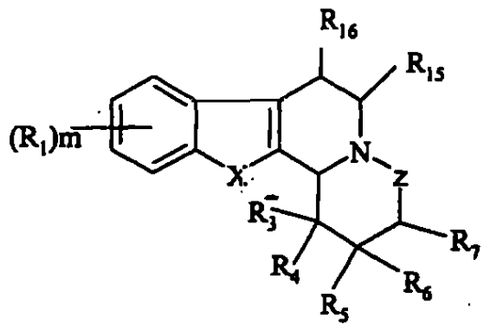
wherein R_3 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO- or (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl and R_4 is H, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl; or

wherein R_3 is hydroxy, hydroxy(C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl and R_4 is (C_1-C_6)alkyl; or

wherein R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed six membered saturated carbocyclic ring; or

wherein the compound is 1α-Methyl-1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, (1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, (-)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, (+)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, 1α-Isopropyl-1,3,4,5,6,11b-Hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-ol, 1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-ol, (1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, 1-Methyl-1α,3,4,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (1-Hydroxymethyl-1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl]-methanol, 1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (-)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (+)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, 1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-carboxylic acid ethyl ester, 1-Ethoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, (-)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, (+)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, 1α–Ethyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-carboxylic methyl ester, 1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (-)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (+)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-yl)-methanol, acetic acid 1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ylmethyl ester or (1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindeno[2,1-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol.

Another embodiment of the invention provides new compounds of formula IB:



IB

wherein,

X is NR_2;

R_2 is $(C_1\text{-}C_6)$alkyl;

Z, R_1, R_3-R_{10}, R_{15}, R_{16}, m and n are as defined in claim 1,

or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the provisos, that

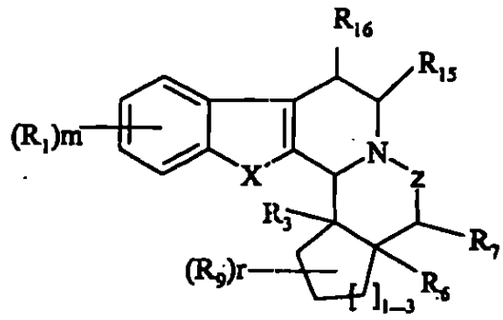
a) when m is 0 or R_1 is methoxy and R_4 is H or ethyl, then R_3 is not methoxy-CO;

b) the compound is not 12-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine; 1-Ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine; 2,3-Diethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine; 12-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol; 2-(1-Ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-ethanol; 11-Methyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-*b*]indole; (11-Methyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-yl)-methanol; (1,11-Diethyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-yl)-methanol or 3-(1-ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-propionic acid methyl ester; for example

wherein R_3 is hydroxy, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, hydroxy$(C_1\text{-}C_6)$alkyl or $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy$(C_1\text{-}C_6)$alkyl and R_4 is H, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl or hydroxy$(C_1\text{-}C_6)$alkyl; or

wherein the compound is 1α-Ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol or 1α-Ethyl-12-ethyl-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol.

Another embodiment of the invention provides new compounds of formula IC:



IC

wherein,

X is NR_2;

R_2 is H;

Z is $-CHR_8-(CH_2)n-$ or a single bond;

n is 0;

R_1, R_3, R_6-R_9, R_{15}, R_{16} and m are as defined in claim 1;

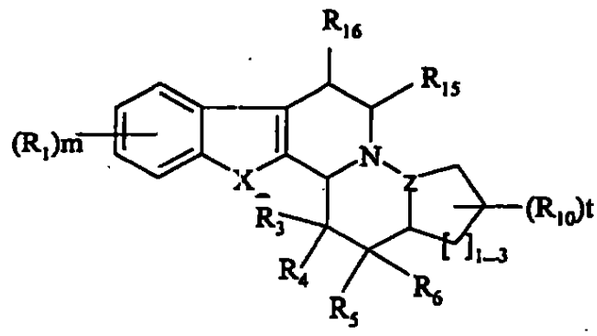
r is 1 to 3;

or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the provisos, that the compound is not 10-methyl-5,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12-decahydro-6H-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluorene; 3-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13,13b,13c-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene-4-carboxylic acid methyl ester; methyl-3-ethyl-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]cyclopent[*a*]indolizine-2-carboxylate; methyl-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]cyclopent[*a*]indolizine-2-carboxylate or 12c-ethyl-1,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-cyclopent[1,2]indolizino[8,7-*b*]indol-3(2H)-one; for example

wherein r is 1 and R_3 is H, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl or hydroxy$(C_1$-$C_6)$alkyl; or

wherein the compound is 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-decahydro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-one, 1,2,3,4,5,6,7,8,13,13b-decahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene, acetic acid 1α,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-yl ester or acetic acid 1β,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-yl ester.

Another embodiment of the invention provides new compounds of formula ID:



ID

wherein,

X is NR_2;

R_2 is H;

Z is -CH-(CH_2)n-;

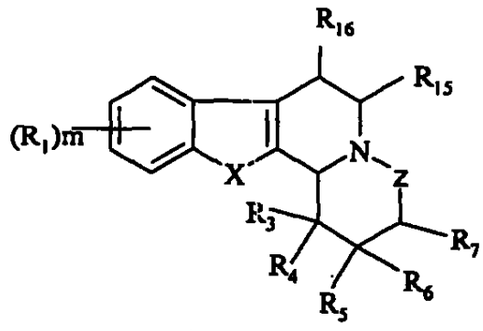
n is 0;

R_1, R_3-R_{10} R_{15}, R_{16} and m are as defined in claim 1;

t is 0 to 3;

or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the provisos, that the compound is not 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene; 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene; 9-methoxy-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene or 1-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene-2-carboxylic acid methyl ester.

Another embodiment of the invention provides new compounds of formula IE:



IE

wherein,

X is NR_2;

R_2 is H;

Z, R_1, R_3-R_{10}, R_{15}, R_{16} and m are as defined in claim 1;

n is 1,

or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the proviso, that the compound is not 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-2,3-diethyl-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole; acetic acid 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indol-2-ylmethyl ester; 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole-2-[(phenylmethoxy)methyl] or 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole-4-ethyl-2-[(phenylmethoxy)methyl]; for example

wherein the compound is 2,3,4,5,7,8,13,13b-Octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole.

Another embodiment of the invention provides new compounds which are 2β-Methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, 2α-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, 1α-Ethyl-2α-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 1α-Isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (-)-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (+)-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 1β-Isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, (1α-Isopropyl-

1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (1α- *n*-Propyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-butan-2-ol, 1-(1,2α,3,4,6,7,12,12bα-Octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-1-ol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-propan-2-ol, 1-*s*-Butyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 1-Cyclohexyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 9-Fluoro-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (-)-(1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (+)-(1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (1α-Ethyl-1,4,6,7,12,12bβ-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 3β,4α-Dimethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine, (1,2α,3,4,6,7,12,12bα-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, (1,2α,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, (2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-methanol, (2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-methanol, (1-αEthyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-ylmethoxy)-acetic acid ethyl ester, 1-(2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-ethanone, 1-(2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-ethanol, 2-(2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, 2-(3-ethyl-1,2α,3α,4,5,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, (3-ethyl-2-methyl-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 3-ethyl-1,2-dimethyl-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, 1,2-dimethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1β-ol, (1-ethyl-2-methyl-1β,2β,3β,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-3-yl)-methanol, 1-β-Hydroxymethyl-1-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine-6β-carboxylic acid methyl ester, 5,6,7,7aβ,8,9,10,11,11aβ,11bα-Decahydro-12-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*a*]fluorene, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bβ,13cβ-Decahydro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bα,13cβ-Decahydro-1H-13-

oxa-6a-aza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-13cβ-ol, (-)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-13cβ-ol, (+)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-13cβ-ol, (2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-Decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthrenyl)-13cβ-methanol or 5,6,7,7a,11,11b,12-Decahydro-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluoren-11a-ol.

The terms employed herein have the following meanings:

The term "halo" or "halogen", as employed herein as such or as part of another group, refers to chlorine, bromine, fluorine or iodine.

The term "carboxyl", as employed herein, refers to a –COOH group.

The term "oxo", as employed herein, refers to an =O group.

The term "(C_1-C_6)alkyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to a straight or branched carbon chain having 1 to 6 carbon atoms. Representative examples of (C_1-C_6)alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, and the like.

The term "(C_2-C_6)alkenyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to a straight or branched chain radical having 2 to 6 carbon atoms, and containing (a) double bond(s).

The term "(C_3-C_7)cycloalkyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to a saturated cyclic hydrocarbon group containing 3 to 7 carbons. Representative examples of cycloalkyl include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and the like.

The term "(C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl", as employed herein refers to a (C_3-C_7)cycloalkyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein.

The term "aryl", as employed herein as such or as part of another group, refers to a monocyclic or bicyclic aromatic group containing 6 to 12 carbon atoms. Representative examples of aryl include, but are not limited to, phenyl, naphthyl, and the like.

The term "aryl(C_1-C_6)alkyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein.

The term "aryloxy", as employed herein as such or as part of another group, refers to an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an -O- group.

The term "aryl(C_1-C_6)alkoxy", as employed herein as such or as part of another group, refers to an aryl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C_1-C_6)alkoxy group, as defined herein.

The term "aryloxy(C_1-C_6)alkyl, as employed herein, refers to an aryloxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein.

The term "aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, as employed herein, refers to an aryl(C_1-C_6)alkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein.

The term "hydroxy", as employed herein as such or as part of another group, refers to an –OH group.

The term "hydroxy(C_1-C_6)alkyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to at least one hydroxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein. Representative examples of hydroxy(C_1-C_6)alkyl include, but are not limited to, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 1-hydroxypropyl, 1-methyl-1-hydroxyethyl, 1-methyl-1-hydroxypropyl, and the like.

The term "halo(C_1-C_6)alkyl", as employed herein, refers to one or more halogen, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a (C_1-

C_6)alkyl group, as defined herein. Representative examples of halo(C_1-C_6)alkyl include, but are not limited to, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-chloroethyl, 3-bromopropyl, and the like.

The term "amino", as employed herein as such or as part of another group, refers to a $-NH_2$ group.

The term "amino(C_1-C_6)alkyl", as employed herein, refers to an amino group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein. Representative examples of amino(C_1-C_6)alkyl include, but are not limited to, aminomethyl, 2-aminoethyl, 1-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-aminopropyl, 4-aminobutyl, 1-methyl-1-aminoethyl, and the like.

The term "mono- or di(C_1-C_6)alkylamino", as employed herein as such or as part of another group, refers to one or two (C_1-C_6)alkyl group(s), as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an amino group, as defined herein. Representative examples of mono- or di(C_1-C_6)alkylamino include, but are not limited to methylamino, ethylamino, propylamino, butylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-ethyl-*N*-methylamino, and the like.

The term "mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl", as employed herein, refers to a mono- or di(C_1-C_6)alkylamino group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein. Representative examples of mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl include, but are not limited to, *N*,*N*-dimethylaminomethyl, *N*,*N*-diethylaminomethyl, *N*-methylaminoethyl, *N*-methylaminopropyl, *N*-ethyl-*N*-methylaminomethyl, and the like.

The term "(C_1-C_6)alkoxy", as employed herein as such or as part of another group, refers to a (C_1-C_6)alkyl, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an -O- group. Representative examples of (C_1-C_6)alkoxy include, but are not limited to methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, and the like.

The term "(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to at least one (C_1-C_6)alkoxy group, as defined herein,

appended to the parent molecular moiety through an (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein. Representative examples of (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl include, but are not limited to methoxymethyl, ethoxymethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, 3,3-dimethoxypropyl, 2,4-dimethoxybutyl and the like.

The term "hydroxy(C_1-C_6)alkoxy", as employed herein as such or as part of another group, refers to a hydroxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C_1-C_6)alkoxy group, as defined herein.

The term "hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, as employed herein, refers to a hydroxy(C_1-C_6)alkoxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an (C_1-C_6)alkyl group, as defined herein.

The term "carbamoyl", as employed herein as such or as part of another group, refers to a -$CONH_2$ group.

The term "mono- or di(C_1-C_6)-alkylcarbamoyl", as employed herein, refers to one or two (C_1-C_6)alkyl group(s), as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a -HNCO- or -NCO- group. Representative examples of mono- or di(C_1-C_6)-alkylcarbamoyl include, but are not limited to *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N*-propylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl and the like.

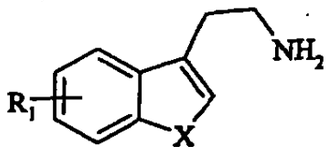
The compounds of formula I and IA, IB, IC, ID and IE, as well as the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, are referred to below as the compounds of the invention, unless otherwise indicated.

The invention includes within its scope all the possible stereoisomers of the compounds, including geometric isomers, e.g. *Z* and *E* isomers (*cis* and *trans* isomers), and optical isomers, e.g. diastereomers and enantiomers. Furthemore, the invention includes in its scope both the individual isomers and any mixtures thereof, e.g. racemic mixtures. The individual isomers may be obtained using the corresponding isomeric forms of the starting material or they may be separated after the preparation of the end compound according to conventional separation methods. For the separation of optical isomers, e.g. enantiomers, from the mixture thereof the conventional resolution methods, e.g. fractional crystallisation, may be used.

Pharmaceutically acceptable salts, e.g. acid addition salts with both organic and inorganic acids are well known in the field of pharmaceuticals. Non-limiting examples of these salts include chlorides, bromides, sulfates, nitrates, phosphates, sulfonates, formates, tartrates, maleates, citrates, benzoates, salicylates and ascorbates. Pharmaceutically acceptable esters, when applicable, may be prepared by known methods using pharmaceutically acceptable acids that are conventional in the field of pharmaceuticals and that retain the pharmacological properties of the free form. Non-limiting examples of those esters include esters of aliphatic or aromatic alcohols, e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl and *tert*-butyl esters.

The compounds of the invention can be prepared analogously or according to the methods known in the literature using suitable starting materials. The starting materials of formulae II, III and IV are commercially available or can be prepared via a variety of known synthetic routes known in the literature.

For example, the starting materials used are arylalkylamines of formula (II)

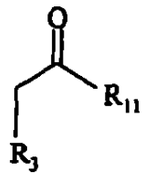


(II)

wherein R1 is as defined above and X is NH, O, CH2 or S.

When X is O, the amines of formula (II) can be prepared, for example, according to the process disclosed in the U.S. Patent Specification No. 4,710,504. When X is CH_2, the compounds of formula (II) can be prepared as described in *J. Med. Chem.* 10 (1967) 856-859. When X is S, the compounds of formula (II) can be prepared by decarboxylation of the corresponding 3-(thianaphten-3-yl)-L-alanine.

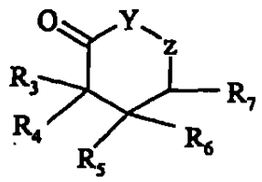
Other starting materials used are compounds of formula (III)



(III)

wherein R_3 is as defined above and R_{11} is OH or halogen.

Furthermore, the starting materials used are compounds of formula (IV)

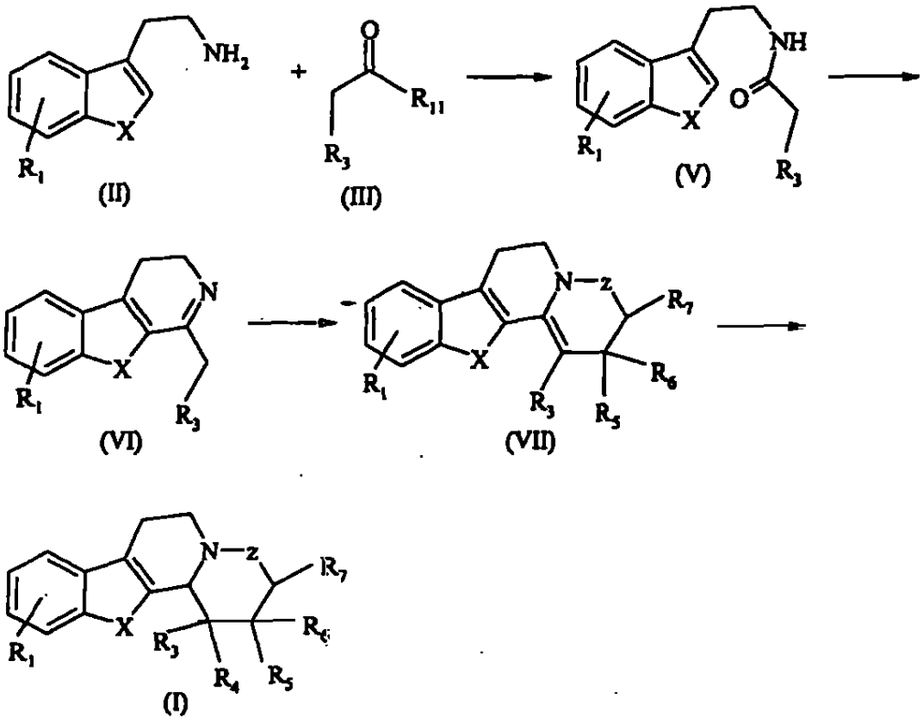


(IV)

wherein R_3-R_7 and Z are as defined above and Y is O or NH. Compounds of formula (IV) can be prepared according to the methods described in *Tetrahedron* 33 (1977) 1803-1808. Analogously, the corresponding acid chlorides can be used instead of lactones (Y=O). When R_3 and R_5 form a ring, compounds of formula (IV) are obtained by the partial reduction of their corresponding anhydrides.

In general, the compounds of formula (I), wherein X is NH, O or S, can be prepared e.g. analogously or according to the following reaction scheme 1:

Scheme 1



wherein R_1, R_3-R_7 and Z are as defined above.

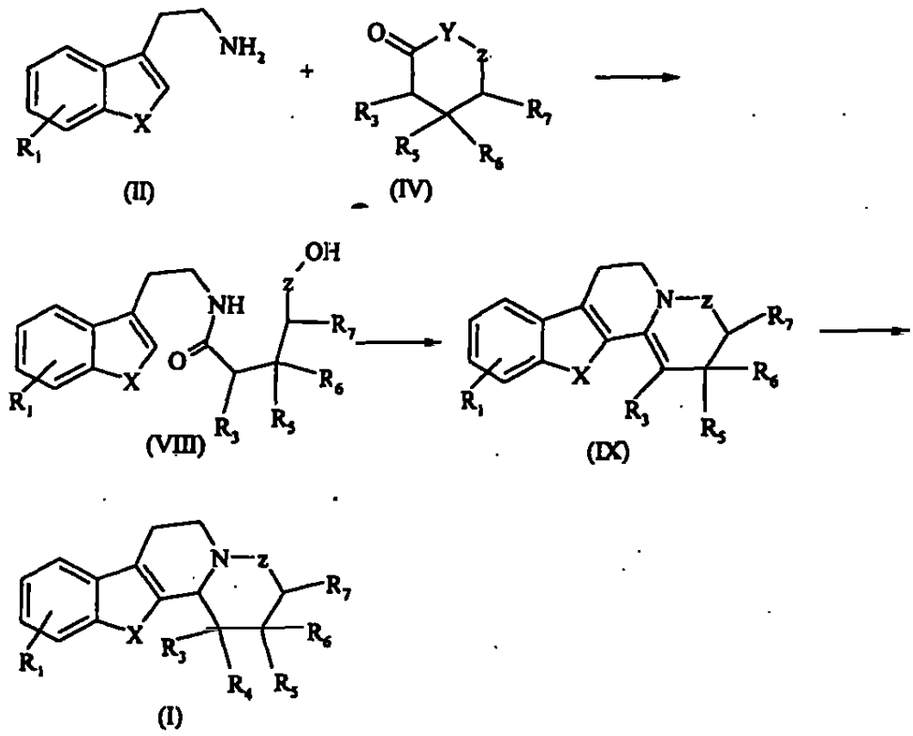
According to the reaction route of scheme I, alkylation of amines (II) with compounds of formula (III) gives amides (V) which are converted into enamines (VII) *via* beta carbolines (V) by Bischler-Napieralski reaction followed by ring D formation by allowing compounds of formula (VI) to react with 1,3-dihaloalkanes under basic conditions as described in *Gazz. Chim. Ital.* 111 (1981) 257-267. In the last step, compounds of formula (I) are obtained

1) by oxidation of enamines (VII) using potassium iodide, iodide and air or

2) by reaction of enamines (VII) with formaldehyde in presence of Hünig base at 60°C.

Another route for preparing compounds of formula (I), wherein X is NR_2, O, CH_2 or S, is illustrated in scheme 2

Scheme 2



wherein X is NR_2, O, CH_2 or S, R_1-R_7 and Z are as defined above.

In scheme 2 arylalkylamines of formula (II), wherein X is NH, O, CH_2, or S, are reacted with compounds of formula (IV), or the corresponding acid chloride, to give amides (VIII) as described in *Tetrahedron* 33 (1977) 1803-1808. The Bischler-Napieralski cyclization of the intermediates (VIII) leads to enamines (IX) which are converted into compounds of formula (I).

The compounds of formula (I), wherein X is NH, can be alkylated with alkylhalides in the presence of a suitable base at room temperature (*Heterocycles* 27 (1988) 1179-1190) according to following scheme 3:

EXAMPLE 57

Enantiomers of 1-methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene

The procedure of example 43 was repeated, except that pure enantiomers, (+)-(1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol and (-)-(1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, respectively, from example 55 were used instead of the alcohol described in example 30. Optical purities of the products were confirmed by chiral HPLC (column: DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD CHIRACEL OJ, dimension 0.46 cm * 25 cm, flow: 0.8 ml/min, mobile phase: n-hexane (Merck Uvasol for Spectroscopy), retention times 5.6 min [(+)-1-methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene] and 6.3 min [(-)-1-methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene].

The following known compounds can be prepared analogously or according to the methods known in the literature.

1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol (Compound H): The procedure of example 6 was repeated, except that 1-ethyl-4,9-dihydro-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (*J. Chem. Soc., Perkin Trans I* (1977) 2109-2115) was used instead of 1-isobutyl-4,9-dihydro-3*H*-pyrido[3,4-*b*]indole.

2β-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-ol and **2α-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-ol** are prepared following the procedures described in *J. Org. Chem.* **56** (1991) 2701-2712 and *Chem. Ber.* **106** (1973) 3106-3118. **1,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1α-ol** and **1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1β-ol** are prepared according to the procedure described in *Chem. Pharm. Bull.* **34** (1986) 3713-3721. **1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** is prepared according to the method described in *J.Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1972) 461. **1,4,6,7,12,12b-Hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** (Compound I) is prepared according to the method described in *Tetrahedron* **45** (1989) 3975-3992.

3,4,6,7,12,12b-Hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine and **1-ethyl- 3,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** are prepared according to the method described in *Bull. Soc. Chim. Fr.* 7-8 (1976) 1222. **1α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** and **1β-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** (Compound J) are prepared according to the method described in *Tetrahedron* 45 (1989) 7615-7630. **1α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol** (Compound K) and **(1β-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol** (Compound L) are prepared according to the method described in *Gazz. Chim. Ital.* 111 (1981) 257-267. **(1β-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol** (Compound M) is prepared according to the method described in *Indian J. Chem., Sect. B* 22 (1983) 531. **3-Ethyl-2-methyl-1,4,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine** (Compound N) and **3α-ethyl-2α-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** are prepared according to the method described in *Tetrahedron* 46 (1990) 2633-2650. **2,3,5,6,7,11,11b-Hexahydro-1H-indolizino[8,7-*b*]indole** is prepared according to the method described in *J. Org. Chem.* 53 (1988) 4236. **(1β,2,3,4,6,7,12,12bα-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol** (Compound O) is prepared by reduction of the corresponding ester which synthesis is described in *Tetrahedron* 52 (1996) 9925. **1-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-ethanol** (Compound P) is prepared by reduction of its corresponding ketone which synthesis is described in *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 719. **1β-Propyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine** is prepared according to the method described in *J. Org. Chem.* 34 (1969) 330. **1α-Ethyl-1β-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** is prepared according to the method described in *J. Chem. Res. (S)* (1995) 382. **2β-*Tert*-butyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** and **2β-tert-butyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine** (Compound Q) are prepared according to the method described in *Tetrahedron* 45 (1989) 3975. **2-*tert*-Butyl-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine** and **2-*tert*-butyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine** are prepared according to the method described in *Tetrahedron* 47 (1991) 2879-2894. **(-)-1α-Ethyl-**

02-04-2004

FI0300255

82

EXPERIMENT II: ***In vitro*** **antagonism on the alpha2-adrenoceptors**

The functional activities of two compounds (K and L) displaying alpha2C-selectivity in binding experiments were determined as the abilities of the compounds to inhibit the epinephrine-stimulated binding of ^{35}S-GTPγS to G proteins (Jasper, J.R. et al., *Biochem. Pharmacol.* 55(7) (1998) 1035-44) in membranes of CHO cells stably transfected with the human alpha2-adrenoceptor subtypes. The antagonist potencies of compound K and compound L are presented in the Table 2. The results show that these compounds are selective antagonists for the alpha2C-subtypes.

Table 2. The mean antagonist potencies (K_B) of compound K and compound L on the human alpha2-adrenoceptor subtypes.

Compound	Antagonist potency (K_B, nM)		
	alpha2A	alpha2B	alpha2C
K	295	351	23
L	320	75	4,2

In vivo **effects of alpha2C-selective compounds**

It is currently not well-known in the art what effects *in vivo* could be attributed to a selective alpha2C-antagonism. Based on available knowledge and our previous experience, we have selected two different behavioral models, namely *d*-amphetamine –stimulated locomotor activity model and the forced swimming test, in order to demonstrate specific alpha2C-antagonistic effects in the CNS of mice and rats *in vivo*. The selection of these methods is essentially based on published hypotheses on theoretical effects of alpha2C-antagonists; in the lack of suitable ligands, these hypotheses were based on studies employing mice with genetically altered alpha2C-adrenoceptor expression (Scheinin, M. et al., *Life Sci* 68(19-20) (2001) 2277-85).

EXPERIMENT III: **D-amphetamine stimulated locomotor activity test**

Genetically modified mice having non-functional alpha2C-adrenoceptors (alpha2C-"knockout"; alpha 2C-KO) are more sensitive to the locomotor-enhancing

AMENDED SHEET

effects of the psychostimulant d-amphetamine and, on the other-hand, over-expression of the alpha2C-adrenoceptor in mice (alpha2C-OE) leads to an opposite effect, i.e. to attenuation of the stimulant effect (Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68(19-20)** (2001) 2277-85). Thus, it could be hypothesized that alpha2C-antagonist would potentiate the locomotor effects of d-amphetamine.

The above assumption was tested by administering groups of mice (n = 10-12/dose group) amphetamine (4 micromol/kg s.c.) either alone or together with the alpha2C-antagonists (3 micromol/kg s.c.) of this invention or with the alpha2-subtype non-selective potent alpha2-antagonist (1 micromol/kg s.c.) (Haapalinna, A. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **356** (1997) 570-582), and by subsequently measuring the locomotor activity of mice with an automated infrared photobeam system designed for activity studies (PAS CageRack, SanDiego Instruments, San Diego, CA., USA). As expected, both of the tested alpha2C-selective antagonists increased the activity of mice (Figure 1a+b), as was expected for alpha2C-antagonist. The subtype non-selective alpha2-antagonist also potentiated the d-amphetamine effect. The tested compounds did not affect the baseline locomotor activity of mice (at doses between 0.1 – 10 mg/kg s.c.).

EXPERIMENT IV: **Antagonism of alpha2-agonist –induced sedation**

One of the prominent effects of non-selective alpha2-agonists in rodents is their ability to cause profound sedation. This effect, measured as locomotor inhibition by the alpha2-agonist dexmedetomidine was not modified in mice with genetically altered alpha2C-expression (Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68(19-20)** (2001) 2277-85). On the other hand, alpha2-agonist did not have sedative effect in mice with genetically disrupted alpha2A-adrenoceptor (Hunter, J.C. et al., *British Journal of Pharmacology* **122(7)** (1997) 1339-44). Therefore, since the sedative effect of alpha2-agonists is generally attributed to the alpha2A-adrenoceptor, it is expected that alpha2C-antagonists would not modulate significantly the alpha2-agonist-induced sedation. This assumption was tested in experiment, where dexmedetomidine was administered to mice pre-treated with the alpha2C-antagonists compound K or compound L, or the subtype non-selective antagonist atipamezole (Haapalinna, A. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **356** (1997) 570-582). As expected, the alpha2C-antagonists did not have clear effects, whereas

atipamezole effectively antagonised the effect of dexmedetomidine. This result demonstrates the lack of alpha2A-antagonism of the alpha2C-selective compounds of the present invention (Figure 2).

EXPERIMENT V: **Forced swimming test**

Forced swimming test (FST, i.e. Porsolt's test) is generally used in the pharmacological screening of new antidepressants. In this test, antidepressants increase the animals' activity compared to non-treated controls. Alpha2C-KO mice appeared to be more active, and alpha2C-OE mice were less active in FST (U.S. Patent No. 5,902,807 and Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68(19-20)** (2001) 2277-85). Therefore, it was tested, whether a selective alfa2C-antagonist would have antidepressant-like activity (e.g. activity-increasing property) in the FST. The figure 3 shows how both of the alpha2C-compounds increased activity in this test as was expected based on studies on transgenic mice (Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68(19-20)** (2001) 2277-85) and as reported with recently developed alpha2C-antagonist (WO 01/64645). Also the positive control substances desipramine and fluoxetine (clinically effective antidepressant agents) were active. The subtype non-selective alpha2-antagonist atipamezole did not possess antidepressant-like effect, as expected (WO 01/64645).

EXPERIMENT VI: **Prepulse inhibition of the startle reflex**

Prepulse-inhibition (PPI) of a startle response refers to the reduction in the startle response caused by a low intensity non-startling stimulus (the prepulse) which is presented shortly before the startle stimulus. PPI can be used as an operational measure of sensorimotor gating and appears to be present in all mammals, including rats and humans (Swerdlow, N.R. et al., *The archives of general psychiatry* **51** (1994) 139-154). Normally functioning PPI can be disrupted by psychostimulants, such as d-amphetamine or phencyclidine (PCP), and reversed by clinically effective antipsychotics.

In a previous study, alpha2C-KO mutation was associated with weakened PPI whereas alpha2C-OE demonstrated increased PPI. In other words, the genetically altered alpha2C-expression in mice was associated with changes in PPI in a way suggesting that an alpha2C-antagonist would decrease PPI (Scheinin, M. et al., *Life*

Sci 68(19-20) (2001) 2277-85). This hypothesis was tested with compounds K and L alone and against PCP –disruption of the PPI.

Groups of rats (n =10/group) were administered the alpha2C-antagonists 20 min before, and PCP or vehicle 10 min before measurement of the acoustic startle reactivity and PPI in a test system designed for startle studies (SR-LAB, San Diego Instruments, CA, USA). It was found that the alpha2C-antagonists were able to attenuate the PPI disruption caused by PCP (Figure 3). This was unexpected and opposite to the hypothesis based on transgenic studies. The non-selective alpha2-antagonist atipamezole produced different effects than was observed with the selective alpha2C-antagonists: atipamezole did not enhance PPI, but it increased the startle reflex per se (i.e. startle without prepulses)(Figure 4).

In conclusion, the results presented in this chapter show that those antagonists which are classified as alpha2C-selective according to *in vitro* experiments, appeared to function as alpha2C-selective antagonists also *in vivo* in a manner that was predicted based on the available knowledge on alpha2C-antagonism. However, the finding that the alpha2C-antagonists did not decrease PPI, as predicted, but on the contrary, increased PPI, could be considered unexpected and this adds the novelty value of the now proposed usefulness of the compounds of the present invention.

The compounds according to the invention may be used to treat any disease or condition wherein alpha-2 antagonists are indicated to be effective. The compounds can also be used to reverse effects induced by alpha-2 agonists. Accordingly, the compounds of the invention may be useful in the treatment of various disorders of the central nervous system (CNS), i.e. different neurological, psychiatric and cognition disorders (such as depression, anxiety disorders, post traumatic stress disorder, schizophrenia, Parkinson's disease and other movement disorders). Furthermore, they may be used in the treatment of various peripheral disorders, e.g. diabetes, orthostatic hypotension, lipolytic disorders (such as obesity), Raynaud's disease or both male and female sexual dysfunctions.

The selective alpha-2C antagonists of the present invention may be used for the treatment of various disorders or conditions of CNS-system where alpha-2C antagonists are indicated to be beneficial, for example, to alleviate the symptoms of

various mental disorders propagated by stress, Parkinson's disease, depression, negative symptoms of schizophrenia, attention deficit hyperactivity disorder, post-traumatic stress-disorder, and anxiety disorders.

In addition, due to the novel and previously unpublished findings of the effects of the present alpha2C-antagonists on the PCP –disrupted PPI, the alpha2C-selective compounds can also be used to treat disorders and conditions associated with sensorimotor gating deficits, particularly disorders and conditions wherein the sensorimotor gating deficits results in sensory flooding and cognitive fragmentation causing dysfunction in attention and perception. Such disorders and conditions include, but are not limited to, schizophrenia, obsessive compulsive disorder, Tourette's syndrome, blepharospasm and other focal dystonias, temporal lobe epilepsy with psychosis, drug-induced psychosis (for example, psychosis caused by chronic use of dopaminergic agents) (Braff, D.L. et al., *Psychopharmacology (Berl)* 156(2-3) (2001) 234-258), Huntington's disease, Parkinson's disease, disorders caused by fluctuation of the levels of sex hormones (such as premenstrual syndrome), and panic disorder.

Further, the symptoms which are usually associated with above-mentioned disorders or conditions include, but are not limited to, hallucination, delusion, parathymia, agitation, psychotic cognitive impairment (including deficits in thinking and speech), social withdrawal and withdrawal symptoms (including delirium) associated with cessation of cigarette smoking or alcohol or drug abuse. These symptoms may also be seen in animals in exceptional circumstances, for example, during withdrawal from masters or during transportation.

Due to their selectivity of action, the alpha-2C antagonists of the invention have less or no undesirable side-effects attributed to non-selective alpha2-antagonism, such as increases in blood pressure, heart rate, salival secretions, gastrointestinal secretion, anxiety, and startle reactivity per se (Ruffolo, R.R.J. et al., *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 32 (1993) 243-279).

The compound of the invention can be administered for example enterally, topically or parenterally by means of any pharmaceutical formulation useful for said administration, and containing at least one active compound of formula I in

pharmaceutically acceptable and effective amounts together with pharmaceutically acceptable diluents, carriers, and/or excipients known in the art. The manufacture of such pharmaceutical formulations is well known in the art.

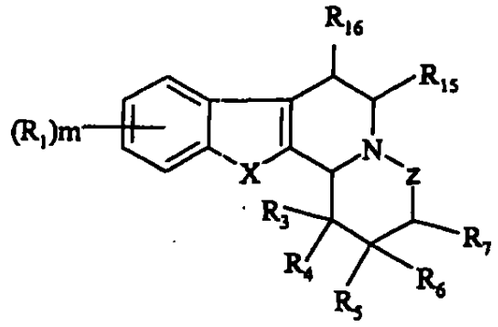
The therapeutic dose to be given to a patient in need of treatment will vary depending on the compound being administered, the species, age and the sex of the subject being treated, the particular condition being treated, as well as the route and method of administration, and are easily determined by person skilled in the art. Accordingly, the typical dosage for oral administration is from 5 μg/kg to 100 mg/kg per day and that for parenteral administration from 0.5 μg/kg to 10 mg/kg for an adult mammal.

The present invention further provides a compound of the invention or an ester or salt thereof for use as alpha-2 antagonist. Furthermore, a method for the treatment of diseases or conditions where alpha-2 antagonists, e.g. alpha-2C antagonists, are indicated to be useful, e.g. a method for the treatment of diseases or conditions of the central nervous system, is provided. In such a method a therapeutically effective amount of a compound of the invention is administered to a subject in need of such treatment. The use of the compounds of the invention for the manufacture of a medicament to be used for the above indications is also provided.

Those skilled in the art will appreciate that the embodiments described in this application could be modified without departing from the broad inventive concept. Those skilled in the art also understand that the invention is not limited to the particular disclosed embodiments, but is intended to also cover modifications to the embodiments that are within the spirit and scope of the invention.

CLAIMS

1. Use of a compound of formula I,



I

wherein,

X is CR_2R_2', O, S or NR_2;

Z is $-CHR_8-(CH_2)n-$ or a single bond;

R_1 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halogen, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino or carboxyl;

R_2 and R_2' are independently H, hydroxy or (C_1-C_6)alkyl or R_2 and R_2' form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a carbonyl group;

R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, NH_2, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino,mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or one of R_3 or R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached;

R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring substituted with 1 to 3 substituent(s) R_9 each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached;

R_7 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_8 is H,hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or, only when n is 0, R_7 and R_8 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituent(s) R_{10} each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_{15} is H, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-,

(C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or carboxyl;

R_{16} is H or (C_1-C_6)alkyl;

R_7 and R_8 are attached to the carbon ring atoms, which are adjacent;

m is 0 to 2; and

n is 0 or 1,

or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, with the proviso, that the compound is not 1,2,3,4,5,10b-hexahydro-10-thia-3a-aza-cyclopenta[a]fluorine, for the manufacture of a medicament for the treatment of diseases or conditions where antagonists of alpha-2 adrenoceptors are indicated to be useful.

2. The use of a compound according to claim 1, wherein X is NR_2.

3. The use of a compound according to any one of claims 1 or 2, wherein m is 0, n is 0, R_2 is H, R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO- or (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl, R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkoxy, R_6 is H or (C_1-C_6)alkyl and R_7 is H, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl.

4. The use of a compound according to any one of claims 1 to 3, wherein R_3 is H or (C_1-C_6)alkyl and R_4 is hydroxy or hydroxy(C_1-C_6)alkyl.

5. The use of a compound according to any one of claims 1 or 2, wherein R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed six membered saturated carbocyclic ring.

6. The use of a compound according to any one of claims 1 or 2, wherein R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached.

9/

7. The use of a compound according to any one of claims 1 to 5, wherein the compound is 1α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (1β-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol or 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-decahydro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-one.

8. The use of a compound according to claim 1, wherein X is CR_2R_2'.

9. The use of a compound according to claim 1, wherein X is O

10. The use of a compound according to claim 1, wherein X is S.

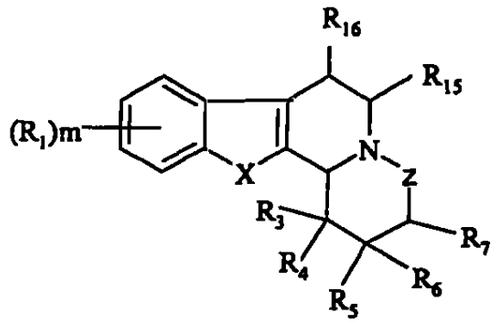
11. The use of a compound according to any one of claims 1 to 10, for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder of the central nervous system, diabetes, orthostatic hypotension, lipolytic disorders, Raynaud's disease or male and female sexual dysfunctions.

12. The use according to claim 11, wherein the disorder of the central nervous system is depression, anxiety disorders, post-traumatic stress disorder, schizophrenia, Parkinson's disease, or another movement disorder.

13. The use of a compound according to any one of claims 1 to 10 for the manufacture of a medicament for use as a selective alpha-2C antagonist.

14. The use according to claim 13 for the manufacture of a medicament for the treatment of mental disorders propagated by stress, Parkinson's disease, depression, negative symptoms of schizophrenia, attention deficit hyperactivity disorder, post-traumatic stress-disorder, or anxiety disorders.

15. A compound of formula IA



IA

wherein,

X is CR_2R_2', O or S;

Z is $-CHR_8-(CH_2)n-$ or a single bond;

R_1 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halogen, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino or carboxyl;

R_2 and R_2' are independently H, hydroxy or (C_1-C_6)alkyl or R_2 and R_2' form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a carbonyl group;

R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, NH_2, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino,mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or one of R_3 or R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached;

R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-

(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring substituted with 1 to 3 substituent(s) R_9 each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached;

R_7 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_8 is H,hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or, only when n is 0, R_7 and R_8 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituent(s) R_{10} each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_{15} is H, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or carboxyl;

R_{16} is H or (C_1-C_6)alkyl;

R_7 and R_8 are attached to the carbon ring atoms, which are adjacent;
m is 0 to 2; and
n is 0 or 1,
or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, with the provisos, that

a) when X is O, m is 0 and n is 0, then R_3-R_8 are not all simultaneously hydrogen;

b) the compound is not 1,2,3,4,5,10b-hexahydro-10-thia-3a-aza-cyclopenta[a]fluorene; 1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-thia-4a-aza-benzo[a]fluorene; 1-(1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-thia-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-yl)-ethanone or 1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-thia-4a-aza-benzo[a]fluorene-1-carboxylic acid methyl ester.

16. A compound according to claim 15, wherein X is CR_2R_2'.

17. A compound according to claim 15, wherein X is O.

18. A compound according to claim 15, wherein X is S.

19. A compound according to any one of claims 15 to 18, wherein R_3 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO- or (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl and R_4 is H, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl.

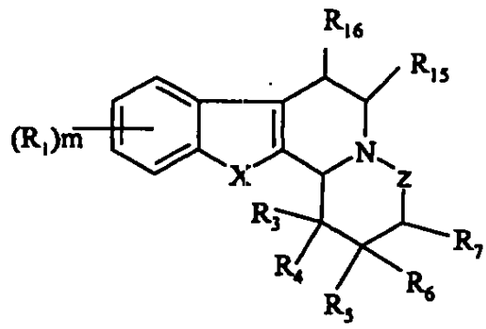
20. A compound according to any one of claims 15 to 19, wherein R_3 is hydroxy, hydroxy(C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl and R_4 is (C_1-C_6)alkyl.

21. A compound according to any one of claims 15 to 18, wherein R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed six membered saturated carbocyclic ring.

22. A compound according to any one of claims 15 to 21, wherein the compound is 1α-Methyl-1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, (1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-

methanol, (-)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, (+)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, 1α-Isopropyl-1,3,4,5,6,11b-Hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, 1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, (1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-yl)-methanol, 1-Methyl-1α,3,4,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (1-Hydroxymethyl-1,3,4,5,6,11b-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl]-methanol, 1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (-)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (+)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, 1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-carboxylic acid ethyl ester, 1-Ethoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, (-)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, (+)-(1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-yl)-methanol, 1α–Ethyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-carboxylic methyl ester, 1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (-)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (+)-1-Methoxymethyl-1α-methyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene, (1α-Ethyl-1,3,4,5,6,11bα-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluorene-1-yl)-methanol, acetic acid 1α-Methyl-1,3,4,5,6,11bβ-hexahydro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ylmethyl ester or (1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindeno[2,1-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol.

23. A compound of formula IB



IB

wherein,

X is NR_2;

R_2 is (C_1-C_6)alkyl;

Z is $-CHR_8-(CH_2)n-$ or a single bond;

R_1 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halogen, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino or carboxyl;

R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, NH_2, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino,mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_5)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or one of R_3 or R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached;

R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-

(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring substituted with 1 to 3 substituent(s) R_9 each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached;

R_7 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_8 is H,hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or, only when n is 0, R_7 and R_8 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituent(s) R_{10} each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_{15} is H, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or carboxyl;

R_{16} is H or (C_1-C_6)alkyl;

R_7 and R_8 are attached to the carbon ring atoms, which are adjacent;

m is 0 to 2; and

n is 0 or 1,

or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the provisos, that

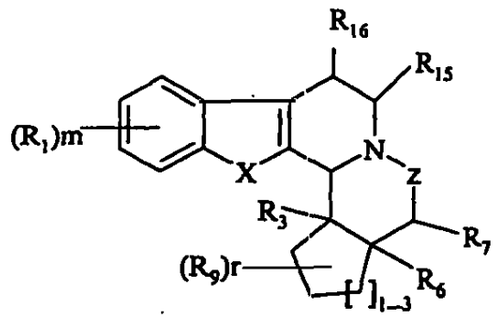
a) when m is 0 or R_1 is methoxy and R_4 is H or ethyl, then R_3 is not methoxy-CO;

b) the compound is not 12-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine; 1-Ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine; 2,3-Diethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine; 12-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol; 2-(1-Ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-ethanol; 11-Methyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-*b*]indole; (11-Methyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-yl)-methanol, (1,11-Diethyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-yl)-methanol or 3-(1-ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-propionic acid methyl ester.

24. A compound according to claim 23, wherein R_3 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl and R_4 is H, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl.

25. A compound according to any one of claims 23 or 24, wherein the compound is 1α-Ethyl-12-methyl-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol or 1α-Ethyl-12-ethyl-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol.

26. A compound of formula IC



IC

wherein,

X is NR_2;

R_2 is H;

Z is $-CHR_8-(CH_2)n-$ or a single bond;

n is 0;

R_1 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halogen, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino or carboxyl;

R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, NH_2, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino,mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or R_3 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached;

R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached;

R_7 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_8 is H,hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or, only when n is 0, R_7 and R_8 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituent(s) R_{10} each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, $(C_1-$

C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_9 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_{15} is H, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or carboxyl;

R_{16} is H or (C_1-C_6)alkyl;

R_7 and R_8 are attached to the carbon ring atoms, which are adjacent;

m is 0 to 2; and

r is 1 to 3;

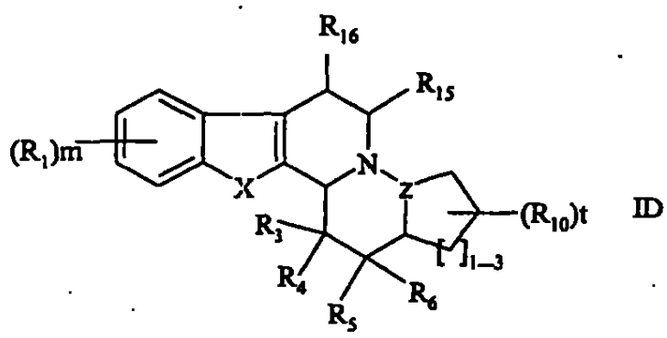
or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the provisos, that the compound is not 10-methyl-5,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12-decahydro-6H-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluorene; 3-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13,13b,13c-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]phenanthrene-4-carboxylic acid methyl ester; methyl-3-ethyl-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]cyclopent[a]indolizine-2-carboxylate; methyl-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]cyclopent[a]indolizine-2-carboxylate or 12c-ethyl-1,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-cyclopent[1,2]indolizino[8,7-b]indol-3(2H)-one.

27. A compound according to claim 26, wherein r is 1 and R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl or hydroxy(C_1-C_6)alkyl.

28. A compound according to any one of claims 26 or 27, wherein the compound is 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-decahydro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-one, 1,2,3,4,5,6,7,8,13,13b-decahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-

c]phenanthrene, acetic acid 1α,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-yl ester or acetic acid 1β,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-1-yl ester.

29. A compound of formula ID



ID

wherein,

X is NR_2;

R_2 is H;

Z is -CH-(CH_2)n-;

n is 0;

R_1 is hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, halogen, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- or di$(C_1$-$C_6)$alkylamino or carboxyl;

R_3 is H, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, hydroxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, hydroxy$(C_1$-$C_6)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_7)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_7)$cycloalkyl$(C_1$-$C_6)$alkyl, aryl, aryl$(C_1$-$C_6)$alkyl, aryloxy, aryl$(C_1$-$C_6)$alkoxy, aryloxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, aryl$(C_1$-$C_6)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, NH_2, amino$(C_1$-$C_6)$alkyl, mono- or di$(C_1$-$C_6)$alkylamino,mono- or di$(C_1$-$C_6)$alkylamino$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkyl-CO-, $(C_1$-$C_6)$alkyl-CO-O-, $(C_1$-$C_6)$alkyl-CO-O-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy-CO-, $(C_1$-$C_6)$alkoxy-CO-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy-CO-$(C_1$-$C_6)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, carbamoyl, mono- or di$(C_1$-$C_6)$alkylcarbamoyl, carboxyl or $(C_1$-$C_6)$alkyl-S-$(C_1$-$C_6)$alkyl, wherein the said $(C_3$-$C_7)$cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halogen, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, NH_2, CN or

NO_2, or one of R_3 or R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached;

R_4 is H, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl, hydroxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy or $(C_1$-$C_6)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl;

R_5 is H, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_7)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_7)$cycloalkyl$(C_1$-$C_6)$alkyl, aryl, aryl$(C_1$-$C_6)$alkyl, aryloxy, aryl$(C_1$-$C_5)$alkoxy, aryloxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, aryl$(C_1$-$C_6)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkyl-CO-O-, $(C_1$-$C_6)$alkyl-CO-O-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy-CO-$(C_1$-$C_6)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, carbamoyl, mono- or di$(C_1$-$C_6)$alkylcarbamoyl, carboxyl or $(C_1$-$C_6)$alkyl-S-$(C_1$-$C_6)$alkyl, wherein the said $(C_3$-$C_7)$cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halogen, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring substituted with 1 to 3 substituent(s) R_9 each independently being hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halogen, NH_2, NO_2, $(C_3$-$C_7)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, amino$(C_1$-$C_6)$alkyl, mono- or di$(C_1$-$C_6)$alkylamino, mono- or di$(C_1$-$C_6)$alkylamino$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, carboxyl, $(C_1$-$C_6)$alkyl-CO-, $(C_1$-$C_6)$alkyl-CO-O-, $(C_1$-$C_6)$alkoxy-CO-, $(C_1$-$C_6)$alkoxy-CO-$(C_1$-$C_6)$alkyl, carbamoyl mono- or di$(C_1$-$C_6)$alkylcarbamoyl or oxo;

R_6 is H, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy or $(C_1$-$C_6)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached;

R_{10} is hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halogen, NH_2, NO_2, $(C_3$-$C_7)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, amino$(C_1$-$C_6)$alkyl, mono- or di$(C_1$-$C_6)$alkylamino, mono- or di$(C_1$-$C_6)$alkylamino$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, carboxyl, $(C_1$-$C_6)$alkyl-CO-, $(C_1$-$C_6)$alkyl-CO-O-, $(C_1$-$C_6)$alkoxy-CO-, $(C_1$-$C_6)$alkoxy-CO-$(C_1$-$C_6)$alkyl, carbamoyl, mono- or di$(C_1$-$C_6)$alkylcarbamoyl or oxo;

R_{15} is H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, hydroxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, hydroxy$(C_1$-$C_6)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, amino$(C_1$-$C_6)$alkyl, mono- or di$(C_1$-$C_6)$alkylamino$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkyl-CO-, $(C_1$-$C_6)$alkyl-CO-O-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_5)$alkoxy-CO-, $(C_1$-$C_6)$alkoxy-CO-$(C_1$-

C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or carboxyl;

R_{16} is H or (C_1-C_6)alkyl;

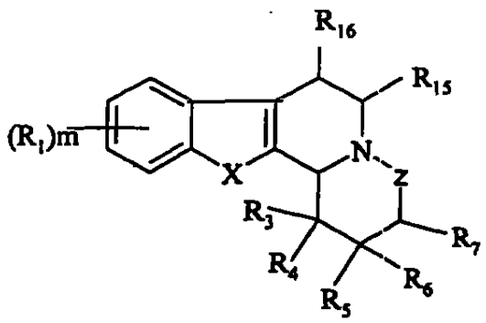
R_7 and R_8 are attached to the carbon ring atoms, which are adjacent;

m is 0 to 2; and

t is 0 to 3;

or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the provisos, that the compound is not 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene; 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene; 9-methoxy-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene or 1-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahydro-4b,11-diaza-indeno[2,1-*a*]phenanthrene-2-carboxylic acid methyl ester.

30. A compound of formula IE



IE

wherein,

X is NR_2;

R_2 is H;

Z is $-CHR_8-(CH_2)n-$ or a single bond;

R_1 is hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halogen, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino or carboxyl;

R_3 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, NH_2, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino,mono- or di(C_1-

C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or one of R_3 or R_4 and R_6 together form a bond between the ring atoms to which they are attached;

R_4 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_5 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6)alkyl, aryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, aryloxy(C_1-C_6)alkyl, aryl(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, carboxyl or (C_1-C_6)alkyl-S-(C_1-C_6)alkyl, wherein the said (C_3-C_7)cycloalkyl or aryl is unsubstituted or substituted with 1 or 2 substituents each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, (C_1-C_6)alkoxy, NH_2, CN or NO_2, or R_4 and R_5 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated carbocyclic ring substituted with 1 to 3 substituent(s) R_9 each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_6 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or R_6 forms a bond between the ring atom to which it is attached and the ring atom to which R_7 is attached;

R_7 is H, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl;

R_8 is H,hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or, only when n is 0, R_7 and R_8 form, together with the carbon ring atoms to which they are attached, a condensed five to seven membered saturated

carbocyclic ring unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituent(s) R_{10} each independently being hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, halogen, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carboxyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or oxo;

R_{15} is H, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-CO-, (C_1-C_6)alkyl-CO-O-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy-CO-(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, carbamoyl, mono- or di(C_1-C_6)alkylcarbamoyl or carboxyl;

R_{16} is H or (C_1-C_6)alkyl;

R_7 and R_8 are attached to the carbon ring atoms, which are adjacent;

m is 0 to 2; and

n is 1,

or a pharmaceutically acceptable salt and ester thereof, with the proviso, that the compound is not 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-2,3-diethyl-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole; acetic acid 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indol-2-ylmethyl ester; 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole-2-[(phenylmethoxy)methyl] or 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole-4-ethyl-2-[(phenylmethoxy)methyl].

31. A compound according to claim 30, wherein the compound is 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole.

32. A compound which is 2β-Methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, 2α-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, 1α-Ethyl-2α-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 1α-Isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (-)-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-

a]quinolizin-1-ol, (+)-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 1β-Isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, (1α-Isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (1α- *n*-Propyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-butan-2-ol, 1-(1,2α,3,4,6,7,12,12bα-Octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-1-ol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-propan-2-ol, 1-*s*-Butyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 1-Cyclohexyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, 9-Fluoro-1α-isopropyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol, (1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (-)-(1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (+)-(1α-Methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, (1α-Ethyl-1,4,6,7,12,12bβ-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 3β,4α-Dimethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine, (1,2α,3,4,6,7,12,12bα-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, (1,2α,3,4,6,7,12,12bβ-Octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, (2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-methanol, (2α-Ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-methanol, (1-αEthyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-1-ylmethoxy)-acetic acid ethyl ester, 1-(2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-ethanone, 1-(2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-ethanol, 2-(2α-ethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, 2-(3-ethyl-1,2α,3α,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl)-propan-2-ol, (3-ethyl-2-methyl-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-yl)-methanol, 3-ethyl-1,2-dimethyl-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine, 1,2-dimethyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1β-ol, (1-ethyl-2-methyl-1β,2β,3β,4,6,7,12,12bα-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-3-yl)-methanol, 1-β-Hydroxymethyl-1-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahydro-indolo[2,3-*a*]quinolizine-6β-carboxylic acid methyl ester,

5,6,7,7aβ,8,9,10,11,11aβ,11bα-Decahydro-12-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*a*]fluorene, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bβ,13cβ-Decahydro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bα,13cβ-Decahydro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-13cβ-ol, (-)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-13cβ-ol, (+)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthren-13cβ-ol, (2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-Decahydro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthrenyl)-13cβ-methanol or 5,6,7,7a,11,11b,12-Decahydro-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluoren-11a-ol.

33. A pharmaceutical composition comprising at least one compound according to any one of claims 15 to 32 and a pharmaceutically acceptable diluent, carrier and/or excipient.

34. A compound according to any one of claims 15 to 32 for use as a medicament.

35. A method for the treatment of a disease or condition where an antagonist of alpha-2 adrenoceptors is indicated to be useful, which comprises administering to a mammal in need of the treatment an effective amount of at least one compound according to claim 1.

AMENDED SHEET

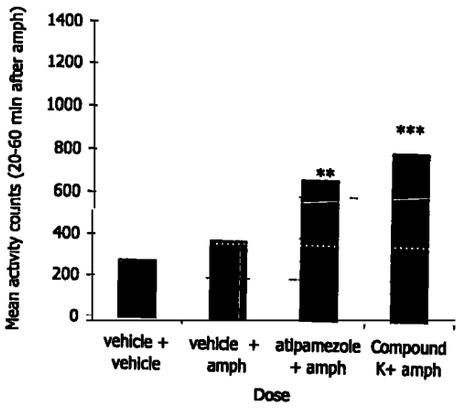


FIG 1a

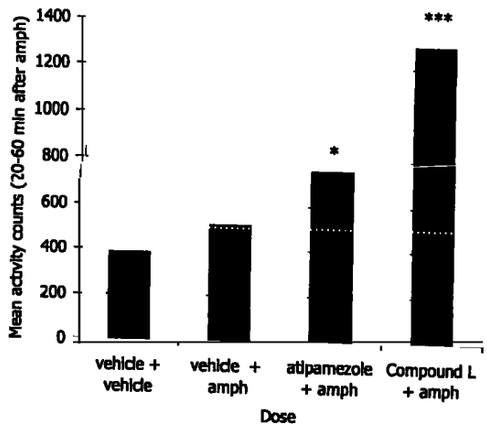


FIG 1b

AMENDED SHEET

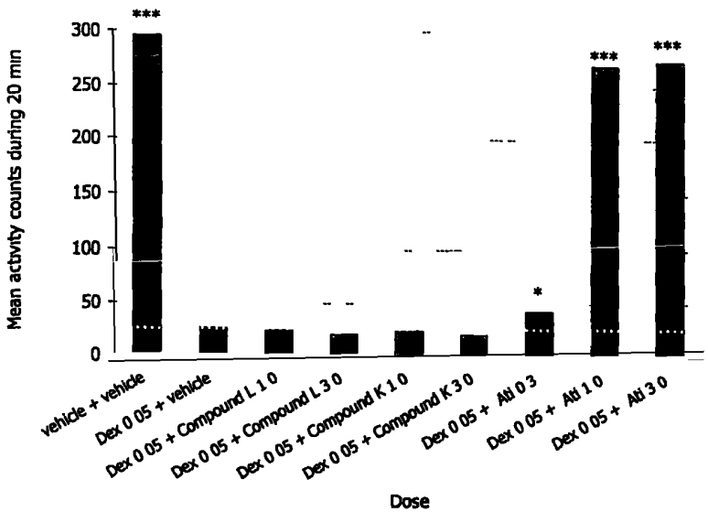


FIG 2

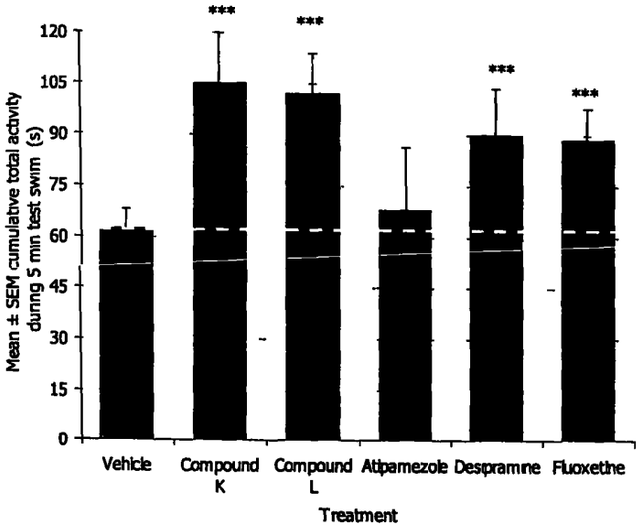

***
***
***
***
120
105
90
75
60
45
30
15
0
Mean ± SEM cumulative total activity during 5 min test swim (s)
Vehicle
Compound K
Compound L
Atipamezole
Despramine
Fluoxethe
Treatment

FIG 3

AMENDED SHEET

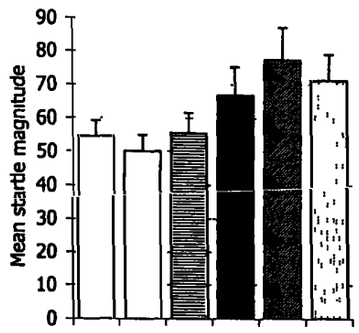


FIG 4a

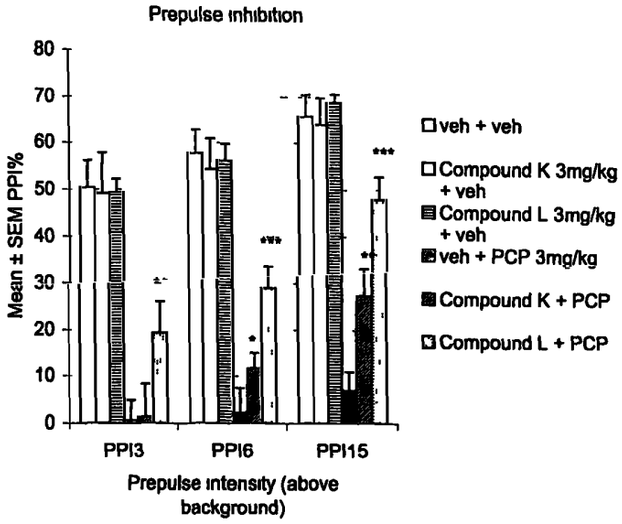


FIG 4b

AMENDED SHEET

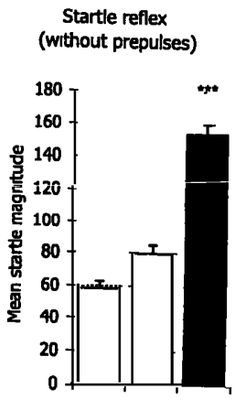


FIG 5a

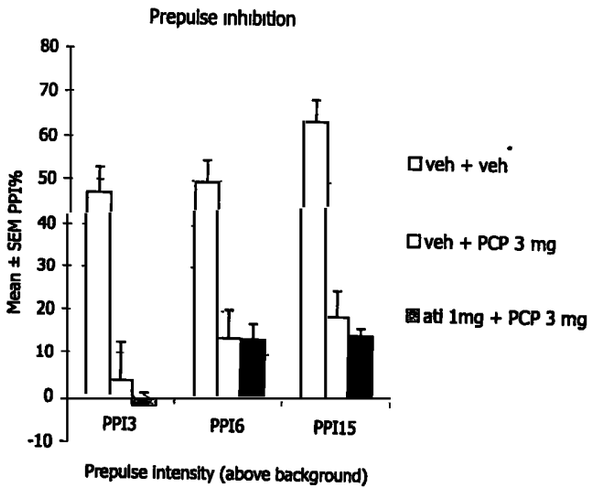


FIG 5b

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

113

Referencia del expediente del agente o solicitante	**PARA ACTUACIONES ADICIONALES**	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
ALFA2-TKK		
Solicitud internacional No.	Fecha de presentación internacional (*día/mes/año*)	Fecha de prioridad (*día/mes/año*)
PCT/FI03/00255	03/04/2003	03/04/2002

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC

C07D 455/00

Solicitante

ORION CORPORATION et al.

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este **INFORME** consta de una total de 8 hojas, incluyendo la portada

   ☒ Este informe también se acompaña de **ANEXOS**, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

   Estos anexos constan de un total de 55 hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

   I ☒ Fundamentos del Informe

   II ☐ Prioridad

   III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

   IV ☐ Carencia de unidad de la invención

   V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

   VI ☐ Ciertos documentos citados

   VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional

   VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
30/10/2003	15/06/2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de Patentes Europea D- 80298 Munich Tel. +49 89 2399 –0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Boletti-Cremers, K Teléfono No. +49 89 2399 - 8541

I. Base del informe

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (*Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17):*

☒ La descripción:
páginas 1, 23 – 50 , como se presentaron originalmente
páginas 2 – 22, 51 – 59 , recibidas el 02/04/2004 junto con la carta del 01/04/2004 .

☒ Las reivindicaciones:
números 1 – 35 , recibidas el 02/04/2004 junto con la carta del 01/04/2004 .

☒ Los dibujos:
hojas 1/5 – 5/5 , recibidas el 02/04/2004 junto con la carta del 01/04/2004 .

2. Respecto al **lenguaje**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier **secuencia de nucleótido y/o amino ácidos** divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

☐ la descripción, páginas _____,
☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c))

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe).

6. Observaciones adicionales, en caso de ser necesario:

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

1. La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad, nivel inventivo (que no sea obvia), o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a:

☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivindicaciones Nos. 35,

Porque

☒ la solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. 35 se relacionan con los siguientes objetos, los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique):*

ver hoja aparte

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos *(indique los elementos particulares abajo)* o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa *(especifique):*
☐ la descripción, o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ no están adecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa.
☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos. _____

2. No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el listado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	_____	SI
	Reivindicaciones	_____	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	_____	SI
	Reivindicaciones	_____	NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	_____	SI
	Reivindicaciones	_____	NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja aparte

116

HOJA APARTE

PUNTO I.

La materia reivindicada satisface los requerimientos del artículo 34(2)(b), última frase del PCT.

PUNTO III

Para la evaluación de la presente reivindicación 35 sobre la pregunta si ésta tiene aplicabilidad industrial, no existe un criterio unificado en el PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La OPE, por ejemplo, no reconoce como que tienen aplicabilidad industrial las reivindicaciones de uso de un compuesto en tratamiento medico, pero permitiría, sin embargo, las reivindicaciones sobre un compuesto conocido para primer uso en tratamiento medico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un nuevo tratamiento medico.

PUNTO V.

Los siguientes documentos, citados en el Informe de Búsqueda Internacional han sido considerados como relevantes para el examen de la presente invención. Su numeración va a ser adicionada por el resto del procedimiento.

(1) US-A-4 686 226, citado en la solicitud
(2) EP-A-0 213 793.
(3) US-A-3 492 303, citado en la solicitud.
(4) EP-A-0 130 823.
(5) Journal of Computer aided Molecular Design (1999), 13(1), pp. 69-78.
(6) Chemische Berichte (1981), 114(5), pp. 1932-7.
(7) Armyanski Khimichskii Zhumal, (1978), 31(4), 260-266.
(8) Pharmacological Research (2001), 44(5), 397-409.
(9) Baillière's Clinical Anaesthesiology, vol. 14, no. 2, 2000, pages 285-292.

(10) International Journal of Impotence Research, vol. 14, no. 1, 2002, pp. 25-31.

1. Novedad.

1.1. En vista de las restricciones de las definiciones de los radicales R_5 y R_6 en reemplazo de las salvedades, como se encuentran actualmente en el expediente en las reivindicaciones 1 y 15, la novedad de la materia reivindicada versus el contenido de (1) puede ser reconocido, porque los análogos de benzotiofeno de los compuestos benzofurano revelados en (1) ya no son reivindicados.

1.2. Dado que los compuestos de sulfonamida sustituida de (2) no caen dentro del alcance de la presente reivindicación 1 de uso o el compuesto de la reivindicación 15 y ninguno de las otras reivindicaciones de compuesto en el expediente, la materia reivindicada puede ser tomada como novedosa con respecto al contenido de (2).

1.3. Mediante la restricción de las definiciones de R_4 y R_5 cuando éstas forman un anillo como en las presentes reivindicaciones 1, 23 y 26 a definiciones en donde dicho anillo tiene que ahora ser sustituido, no solo las salvedades anteriores (originales) de las reivindicaciones 23 y 26 se vuelven obsoletas, sino que también se puede reconocer la novedad de las reivindicaciones 1, 23 y 26 en vista del contenido de (3).

1.4. En vista de la evidencia proporcionada por el Solicitante (ver Anexo 1 de su carta de fecha 01/04/2005) con respecto al contenido de (4), se puede reconocer la novedad de las reivindicaciones – especialmente la reivindicación 26. con respecto al contenido de (4).

1.5. En vista del hecho que el compuesto (6) de (5) ha sido excluido apropiadamente de las reivindicaciones 1, 15 (no obstante, la ortografía del compuesto excluido en la reivindicación 1 debe ser corregida: fluorina debe decir fluoreno), se puede reconocerse la novedad de las reivindicaciones en vista del contenido de (5).

1.6. La misma conclusión que para (5) puede deducirse del contenido de (6), dado que ambos compuestos 7 y 8 fueron (y están) excluídos apropiadamente de la reivindicación 26 (presente y original).

1.7. Mediante la restricción de las definiciones de R_4 y R_5 cuando éstas forman juntos un anillo como en la presente reivindicación 26 a definiciones en donde dicho anillo tiene que ahora ser sustituido, no solo la salvedad anterior (original) de la reivindicación 26, la cual ya excluía compuestos no-sustituidos de (7) se vuelve obsoleta, sino posiblemente también se podría reconocer la novedad de las reivindicaciones en vista del contenido de (7) bajo la salvedad que una traducción de (7) podría posiblemente de proporcionada por el Solicitante a la entrada de la presente solicitud en los procedimientos regionales.

De hecho, desde que el IPEA no es familiar con ruso, puede ser necesario reexaminar la novedad de las reivindicaciones en vista de la traducción de (7) con el fin de investigar el contenido total de ese documento.

1.8. Hasta donde los compuestos de yohimbina, efaxoran, idazoxan, atipamezole, tolazolina de (8), (9), (10) tengan características estructurales que no caen dentro del alcance de la materia reivindicada en el expediente, como lo evidencia el anexo 2 de la carta del Solicitante de fecha 01/04/2004, la materia reivindicada también puede ser referida como novedosa con respecto al contenido de (8), (9), (10).

1.9. Conclusión

La presente solicitud obviamente trata, por una parte, con el (primer y segundo) uso de compuestos los cuales son ya sea novedosos o conocidos para el propósito de proporcionar medicamentos para el tratamiento de enfermedades o condiciones en donde inhibidores de α2-adrenoreceeptores son mostrados como que son útiles y, por otra

parte, con la salvedad de compuestos, los cuales son *prima facie* novedosos por el mismo propósito.

En esta etapa de los procesos no es claro que fue buscado y el IPEA no tiene la intención de preguntar por una búsqueda adicional durante los procesos del PCT. No obstante, el Solicitante es invitado para que reformule las reivindicaciones de manera que las vuelva buscables cuando la solicitud alcance los procesos regionales. Una búsqueda adicional va a ser solicitada durante los procedimientos regionales.

Adicionalmente, dado que las reivindicaciones principales están asociadas a muchas salvedades de las cuales algunas aun no están vinculadas al arte previo citado anteriormente, no es clara en su alcance la extensión deseada de protección de las reivindicaciones concernientes.

Se invita al Solicitante para dar razones para la existencia de cada una de las aun sin clarificar salvedades las cuales están comprendidas en todas las reivindicaciones principales en el expediente.

Si las salvedades sin aclarar están relacionadas con el arte previo el cual no fue citado en los Informes de Búsqueda, también se le invita a nombrarlos, citarlos en la descripción, y posiblemente de una vez discutir su contenido.

2. Nivel Inventivo

A pesar de que la novedad de la materia reivindicada puede ser claramente reconocida bajo la salvedad (ver punto 1.1.7. arriba), el examen del nivel inventivo va a ser pospuesto hasta que la solicitud entre a los procedimientos regionales.

Sin embargo, debe ser resaltado de una vez que los documentos (1), (3), (5), (8), (9), (10) y posiblemente (7) parecen ser relevantes para el examen del nivel inveitvo de las reivindicaciones en el expediente, dado que éstas se relacionan a compuestos relacionados estrechamente en su estructura para el mismo uso que el que se asocia con

los compuestos envueltos en el uso y los compuestos mencionados en las reivindicaciones en el expediente.

3. Puntos Formales.

3.1. El Solicitante ya ha sido advertido que va a quizás tener que afrontar objeciones por falta de unidad en el futuro porque, aunque la solicitud trate con un único problema, las soluciones propuestas (el uso – o los compuestos) no necesariamente tienen el mismo arte previo mas relevante o necesiten el examen de una única parte del arte previo bajo dos (o más) aspectos diferentes y por lo tanto dichas soluciones (las varias reivindicaciones principales) pueden necesitar ser vinculadas entre si por el mismo concepto inventivo.

3.2. La materia reivindicada en la presente es considerada como que es muy amplia y especulativa en el alcance y que ésta comprende una gran cantidad de posibilidades aun no exploradas por el Solicitante (compare la cantidad de compuestos probados y aquellos contenidos en las reivindicaciones).

La materia reivindicada debe preferiblemente ser restringida a modalidades preferidas las cuales también pueden ser referidas como patentables en los procedimientos regionales que vienen.

3.3. Los documentos (2), (4), (6) – (10) deben ser citados y discutidos brevemente en la descripción cuando la solicitud entre e los procedimientos regionales.

descubierto tres subtipos codificados genéticamente, a saber adreno-receptores alfa-2A, alfa-2B y alfa-2C. Por consiguiente, los adreno-receptores alfa-2 en seres humanos se han subdividido en tres subtipos farmacológicos conocido como adreno-receptores alfa-2A , alfa-2B y alfa-2C. En roedores y en algunos otros mamíferos, se conoce un cuarto subtipo definido farmacológicamente, alfa-2D, y corresponde a los adreno-receptores alfa-2A definidos genéticamente.

Los subtipos de adreno-receptor alfa-2 tienen distintas distribuciones de tejido y desempeños funcionales. Por ejemplo, mientras que los adreno-receptores alfa-2A se expresan ampliamente en diversos tejidos, los adreno-receptores alfa-2C se concentran en el CNS, y parecen desempeñar una función en la modulación del comportamiento específico provocado por el CNS y las respuestas fisiológicas.

Ya se conocen los compuestos que no son específicos con cualquiera de los subtipos alfa-2 mencionados anteriormente, y los compuestos que son específicos para ciertos subtipos alfa-2. Por ejemplo, atipamezole es un antagonista alfa-2 no específico. Atipamezole se ha descrito en, por

122.

ejemplo, EP-A-183 492 (véase la página 13, el compuesto XV) y Haapalinna, A. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **356** (1997) 570-582. La patente de los Estados Unidos No. 5,902,807 describe los compuestos que son antagonistas selectivos para el subtipo alfa-2C y se pueden utilizar en el tratamiento de una enfermedad mental, por ejemplo, el trastorno mental inducido por estrés. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, MK -912 y BAM-1303. Además, la WO-A-99 28300 expone derivados de imidazol sustituido que tienen una actividad similar a la agonista para los adreno-receptores alfa-2B o 2B/2C. Además, la WO 01/64645 se relaciona con derivados de quinolina útiles como antagonistas alfa-2, así como también, con agentes antagonista alfa-2C selectivos. Las exposiciones de todos los documentos citados anteriormente en este párrafo se incorporan como referencia en la presente.

En la literatura se han descrito diversos derivados de arilquinolizina y compuestos relacionados, algunos de los cuales poseen valiosos efectos farmacéuticos. Por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 4,806,545 y 4,044,012 describen indolo[2,4-α]quinolizidina 1,1-

123

disustituidas útiles como agentes vasodilatadores y antihipóxicos. Además, los derivados de arilquinolizina sustituida, descritos por ejemplo en la patente de los Estados Unidos No. 4,686,226 que poseen actividad antagónica del adreno-receptor alfa-2 son útiles por ejemplo como agentes antidepresivos, antihipertensivo o antidiabéticos o inhibidores de la agregación de plaquetas. Además, la patente de los Estados Unidos No. 3,492,303 se relaciona con indolo[2,3-α]quinolizidinas útiles como deprimentes del sistema nervioso central. La modelación molecular de los blancos para la síntesis de los ligandos selectivos alfa-1A y alfa-2 se expone en Griffinth, R. et al., *J. Comput.-Aided Mol. Design* **13** (1999) 69-78.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Un objetivo de la presente invención es proporcionar antagonistas adicionales de los adreno-receptores alfa-2 que se puedan utilizar para el tratamiento de enfermedades o condiciones del sistema periférico o nervioso central en donde se indica que son útiles los antagonistas alfa-2. Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos adicionales para ser

utilizados como agentes antagonista alfa-2 en el tratamiento de mamíferos, entre los que se incluyen seres humanos y animales.

La invención también proporciona compuestos útiles como agentes antagonista alfa-2C selectivos para el tratamiento de diversos trastornos o condiciones del sistema nervioso central en donde se indica que son útiles los antagonistas alfa-2C.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las Figuras 1a y 1b muestran los resultados a partir de dos pruebas de actividad locomotora por separado en donde la actividad locomotora de ratones se probó después de las inyecciones de vehículo o anfetamina (amph, por sus siglas en inglés) (4 micromol/kg). Los ratones se trataron previamente (20 minutos antes de la anfetamina) ya sea con el vehículo, el subtipo de atipamezole del antagonista alfa-2 no selectivo (1 micromol/kg) o los antagonistas alfa-2C, el compuesto K (3 micromol/kg) (Figura a) o el compuesto L (3 micromol/kg) (Figura b). *p<0.05, **p<0.01 y ***p<0.001 en comparación con el grupo de vehículo + amph (prueba ANOVA + LSD de 1 paso).

La Figura 2 muestra la sedación inducida

125

por el agonista alfa-2 (medida como la inhibición locomotora) en los ratones. El atipamezole del antagonista alfa-2 no selectivo (Ati, por sus siglas en inglés) antagonizó con los efectos sedantes del agonista no selectivo del subtipo alfa-2, dexmedetomidina (Dex; 50 nmol/kg s.c.), mientras que los antagonistas alfa-2C selectivos no tuvieron efectos significativos. (veh = vehículo). (***p<0.001, en comparación con Dex + vehículo).

La Figura 3 muestra el efecto del compuesto K de los antagonistas selectivos de alfa-2C (3 micromol/kg) y el compuesto L (3 micromol/kg), el atipamezole del antagonista no selectivo (10 micromol/kg) y los antidepresivos de referencia desipramina (10 micromol/kg) y fluoxetina (10 micromol/kg) en la prueba de nado forzado en ratas. Todos los compuestos, con excepción de atipamezole, aumentaron la actividad (***p<0.001, en comparación con el vehículo).

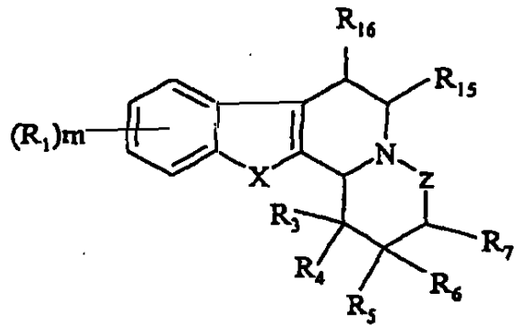
Las Figuras 4a y 4b muestra el efecto de los compuestos K y L sobre el reflejo por sobresalto y su inhibición prepulso en ratas. (Veh = vehículo). Asteriscos como en la Figura 1; las comparaciones se realizaron entre PCP (fenciclidina) + vehículo y PCP + los compuestos K y L.

126

Las Figuras 5a y 5b muestran el efecto del atipamezole del antagonista no selectivo (ati) sobre el reflejo por sobresalto y su inhibición prepulso en ratas en presencia de fenciclidina (PCP, por sus siglas en inglés); (veh = vehículo). Asteriscos como en la Figura 1, en comparación con el grupo de vehículo + PCP.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Una modalidad de la presente invención cubre el uso de los compuestos de fórmula I,



I

en donde,

X es CR_2R_2', O, S o NR_2;

Z es $-CHR_8-(CH_2)n-$ o un enlace simple;

R_1 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono o di(C_1-C_6)alquilamino o carboxilo;

R_2 y R_2' son independientemente H, hidroxi o

127

(C_1-C_6)alquilo o R_2 y R_2' forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un grupo carbonilo;

R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_5)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH_2, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o uno de R_3 o R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos;

R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo,

hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sustituido con 1 a 3 sustituyentes R_9 cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-

C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6) alquilo o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se une y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido;

R_7 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_8 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o, únicamente cuando n es 0, R_7 y R_8 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R_{10} cada uno independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-

130

C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_{15} es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo o carboxilo;

R_{16} es H o (C_1-C_6)alquilo;

R_7 y R_8 están unidos a los átomos en el anillo de carbono, que son adyacentes;

m es 0 a 2; y

n es 0 ó 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, con la condición, de que el compuesto no sea 1,2,3,4,4,10b-hexahidro-10-tia-3a-aza-ciclopenta[a]fluoreno, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones en donde se indica que son eficaces los antagonistas alfa-2.

131

En un subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, X es NR_2.

En otro subgrupo posible de los compuestos de fórmula I, m es 0, n es 0, R_2 es H, R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO- o (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo, R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)alcoxi, R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo y R_7 es H, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

En otro subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, R_3 es H o (C_1-C_6)alquilo y R_4 es hidroxi o hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

En otro subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de seis miembros condensados.

En otro subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos del anillo a los cuales están unidos o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se está unido y el átomo en el anillo

al cual R_7 está unido.

En un subgrupo posible adicional de los compuestos de la fórmula I, el compuesto es 1α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, (1β-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, (1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol o 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ, 13cα-decahidro-2H-6a, 13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-1-ona.

En otro subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, X es CR_2R_2'.

En un subgrupo posible adicional de los compuestos de la fórmula I, X es S.

Todavía en otro subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, X es O.

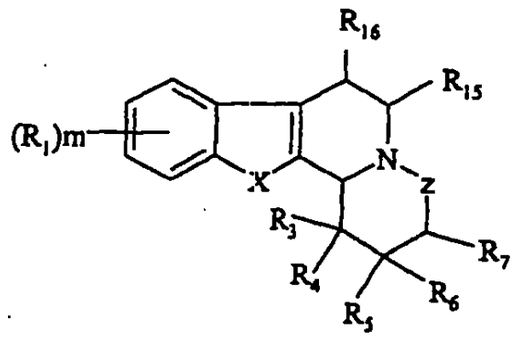
Cuando X es O, un subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, incluye R_5 y R_6 según se define en la descripción del uso de los compuestos de la fórmula I, anterior.

Otro subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, cuando X es O es donde R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, $(C_1-$

133

C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_5)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo y R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo.

Otra modalidad de la invención proporciona los compuestos novedosos de la fórmula IA:



IA

en donde,

X es CR_2R_2', O o S;

Z, R_1, R_2, R_2', R_3-R_{10}, R_{15} y R_{16}, m y n son como se definen en la reivindicación 1, o una sal

farmacéuticamente aceptable o éster de los mismo, con las condiciones de que:

a) cuando X sea O, m sea 0 y n sea 0, entonces R_3-R_8 no son todos simultáneamente hidrógeno;

b) el compuesto no sea 1,2,3,4,5,10b-hexahidro-10-tia-3a-aza-ciclopenta[a]fluoreno; 1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluoreno; 1-(1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-etanona o metiléster del ácido 1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-carboxílico; por ejemplo,

en donde X es CR_2R_2'; o

en donde X es O; o

en donde X es S; o

en donde R_3 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO- o (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo y R_4 es H, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo; o

en donde R_3 es hidroxi, hidroxi(C_1-C_6)alquilo o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo y R_4 es (C_1-C_6)alquilo; o

en donde R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están

135

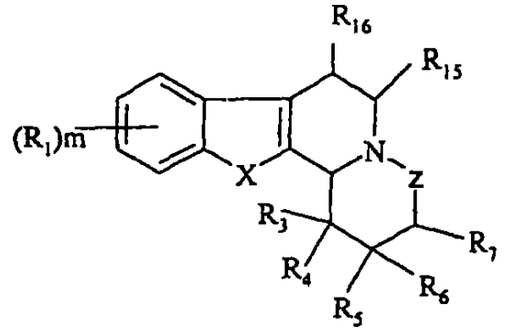
unidos, un anillo carboxíclico saturado de seis miembros condensados; o

en donde el compuesto es 1α-metil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, (1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (-)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (+)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, 1α-Isopropil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-ol, 1α-etil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-ol, (1α-etil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, 1-metil-1α,3,4,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (1-Hidroximetil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il]-metanol, 1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (-)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (+)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-

benzo[α]fluoreno, etiléster del ácido 1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-carboxílico, 1-Etoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (-)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (+)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, metiléster del ácido 1α-etil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno-1-carboxílico, 1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (-)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (+)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (1α-etil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, 1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ilmetiléster del ácido acético o (1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindeno[2,1-α]quinolizin-1-il)-metanol.

137

Otra modalidad de la invención proporciona compuestos novedosos de la fórmula IB:



IB

en donde, X es NR_2;

R_2 es (C_1-C_6)alquilo;

Z, R_1, R_3-R_{10}, R_{15}, R_{16}, m y n son como se define en la reivindicación 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable y éster de los mismos, con las condiciones, de que:

a) cuando m sea 0 o R_1 sea metoxi y R_4 sea H o etilo, entonces R_3 no es metoxi-CO;

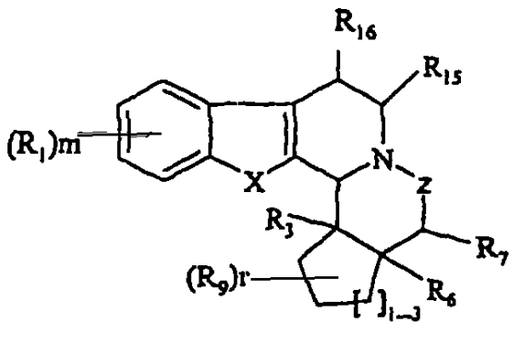
b) el compuesto no sea 12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina; 1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina; 2,3-dietil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina; 12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-ol; 2-(1-etil-

12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-il)-etanol; 11-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolinizino[8,7-*b*]indolo; (11-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-il)-metanol; (1,11-dietil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-il)-metanol o metiléster del ácido 3-(1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-il)-propionico; por ejemplo

en donde R_3 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo y R_4 es H, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo; o

en donde el compuesto es 1α-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol o 1α-etil-12-etil-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*] quinolizin-1-ol.

Otra modalidad de la invención proporciona compuestos novedosos de la fórmula IC:



IC

en donde,

X es NR_2;

R_2 es H;

Z es $-CHR_8-(CH_2)n-$ o un enlace simple;

n es 0;

R_1, R_3, R_6-R_9, R_{15}, R_{16} y m son como se definen en la reivindicación 1;

r es 0 hasta 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable y éster de los mismos, con las condiciones de que el compuesto no sea 10-metil-5,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12-decahidro-6H-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluoreno; metiléster del ácido 3-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13,13b,13c-dodecahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantreno-4-carboxílico; metil-3-etil-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahidro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]ciclopent[*a*]indolizina-2-carboxilato; metil-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahidro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]ciclopent[*a*]indolizina-2-carboxilato o 12c-etil-1,3a,4,6,7,12b,12c-octahidro-ciclopent[1,2]indolizino[8,7-*b*]indol-3(2H)-ona; por ejemplo

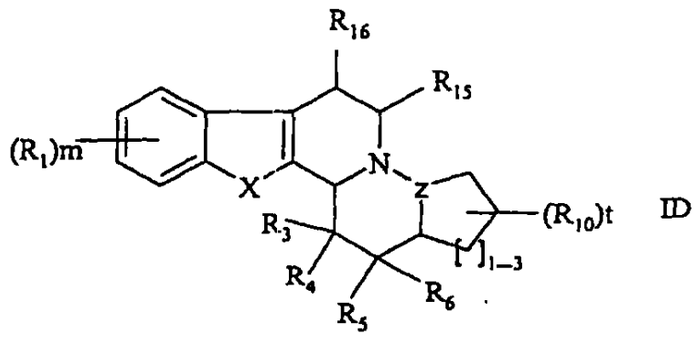
en donde r es 1 y R_3 es H, hidroxi, $(C_1$-$C_6)$alquilo o hidroxi$(C_1$-$C_6)$alquilo; o

en donde el compuesto es

140

3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-13cα-decahidro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantren-1-ona, 1,2,3,4,5,6,7,8,13,13b-decahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantreno, 1α,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantren-1-iléster del ácido acético o 1β,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantren-1-iléster del ácido acético.

Otra modalidad de la invención proporciona compuestos novedosos de la fórmula ID:



ID

en donde,

X es NR_2;

R_2 es H;

Z es $-CHR-(CH_2)n-$;

n es 0;

R_1, R_3-R_{10} R_{15}, R_{16} y m son como se definen en

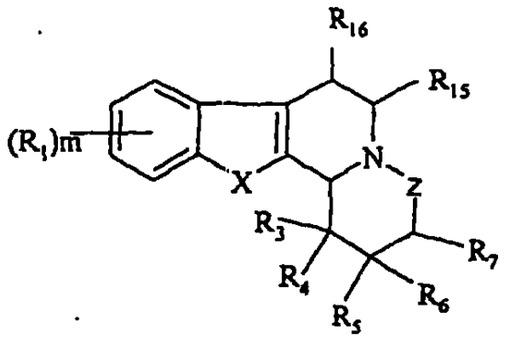
141

la reivindicación 1;

t es 0 hasta 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable y éster de los mismos, con las condiciones de que el compuesto no sea 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-α]fenantreno; 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahidro-4b,11-diaza-indeno [2,1-α]fenantreno; 9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-α]fenantreno o metiléster del ácido 1-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-α]fenantren-2-carboxílico.

Otra modalidad de la invención proporciona compuestos novedosos de la fórmula IE:



IE

en donde,

X es NR_2;

R_2 es H;

142

Z, R_1, R_3-R_{10}, R_{15}, R_{16} y m son como se definen en la reivindicación 1; n es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable y éster de los mismos, con la condición, de que el compuesto no sea 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-2,3-dietil-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol; 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-2-ilmetiléster del ácido acético; 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-2-[(fenilmetoxi)metilo] o 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-4-etil-2-[(fenilmetoxi)metilo]; por ejemplo

en donde el compuesto es 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol.

Otra modalidad de la invención proporciona los compuestos novedosos que son 2β-metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizina, 2α-metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizina, 1α-etil-2α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol, 1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol, (-)-1α-

isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, (+)-1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, 1β-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina, (1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, (1α-*n*-propil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-butan-2-ol, 1-(1,2α,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-1-ol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-propan-2-ol, 1-*s*-butil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, 1-ciclohexil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, 9-fluoro-1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, (1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, (-)-(1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, (+)-(1α-metil-

1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, (1α-etil-1,4,6,7,12,12bβ-hexahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 3β,4α-dimetil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina, (1,2α,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol, (1,2a,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol, (2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-metanol, (2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-metanol, etiléster del ácido (1α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-a]quinolizin-1-ilmetoxi)-acetico, 1-(2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-etanona, 1-(2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-etanol, 2-(2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol, 2-(3-etil-1,2α,3α,4,6,7,12,12bα-cctahidro-indolo[2,3-

α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol, (3-etil-2-metil-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 3-etil-1,2-dimetil-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina, 1,2-dimetil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1β-ol, (1-etil-2-metil-1β,2β,3β,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-3-il)-metanol, metiléster del ácido 1-β-hidroximetil-1-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina-6β-carboxilico, 5,6,7,7β,8,9,10,11,11aβ,11bα-decahidro-12-oxa-6a-aza-indeno[1,2-α]fluoreno, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bβ,13cβ,-decahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]fenantreno, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bα,13cβ-decahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]fenantreno, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-13cβ-ol, (-)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-13cβ-ol, (+)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-13cβ-ol, (2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-

indeno[1,2-*c*]fenantrenil)-13cβ-metanol o 5,6,7,7a,11,11b,12-decahidro-6a,12-diaza-indeno[1,2,*α*]fluoren-11a-ol.

Los términos empleados en la presente tienen los siguientes significados:

El término "halo" o "halógeno", en el sentido en el que se emplean en la presente como tales o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "carboxilo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a un grupo -COOH.

El término "oxo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a un grupo = O.

El término "(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena de carbono recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de (C_1-C_6)alquilo incluyen, de manera enunciativa: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, y lo semejante.

El término "(C_2-C_6)alquenilo", en el sentido en el que se emplea en la presente como tal o como

parte de otro grupo, se refiere a un radical de cadena recta o ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, y que contiene un doble enlace o dobles enlaces.

El término "(C_3-C_7)cicloalquilo", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturados que conteniendo de 3 a 7 átomos de carbonos. Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, de manera enunciativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y lo semejante.

El término "(C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplea en la presente se refiere a un grupo (C_3-C_7)cicloalquilo, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente.

El término "arilo", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo aromático monocíclico o bicíclico que contiene de 6 a 12 átomos del carbono. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, de manera enunciativa, fenilo, naftilo, y lo semejante.

148

El término "aril(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo arilo, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente.

El término "ariloxi", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo arilo, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo -O-.

El término "aril(C_1-C6)alcoxi", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo arilo, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alcoxi, según se define en la presente.

El término "ariloxi(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a un grupo ariloxi, según define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente.

El término "aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplea en la

presente, se refiere a un grupo aril(C_1-C_6)alcoxi, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente.

El término "hidroxi", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -OH.

El término "hidroxi(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo hidroxi, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente.

Los ejemplos representativos de hidroxi (C_1-C_6)alquilo incluyen, de manera enunciativa: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo, 1-metil-1-hidroxipropilo, y lo semejante.

El término "halo(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a uno o más átomos de halógeno, según se define en la presente, anexos a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente. Los ejemplos

representativos de halo(C_1-C_6)alquilo, incluyen de manera enunciativa; fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, 3-bromopropilo, y lo semejante.

El término "amino", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo $-NH_2$.

El término "amino(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a un grupo amino, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente. Los ejemplos representativos de amino (C_1-C_6)alquilo incluyen de manera enunciativa: aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-aminopropilo, 4-aminobutilo, 1-metil-1-aminoetilo, y lo semejante.

El término "mono, o di(C_1-C_6)alquilamino", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a uno o dos grupos (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente, anexos a la entidad molecular original a través de un grupo amino, según se define en la presente.

Los ejemplos representativos de mono o

di(C_1-C_6 alquilamino incluyen, de manera enunciativa: metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, y lo semejante.

El término "mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a un grupo mono o di(C_1-C_6)alquilamino, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente. Los ejemplos representativos de mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo incluyen de manera enunciativa, *N*,*N*-dimetilaminometilo, *N*,*N*-dietilaminometilo, *N*-metilaminoetilo, *N*-metilaminopropilo, *N*-etil-*N*-metilaminometilo, y lo semejante.

El término "(C_1-C_6)alcoxi", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través del un grupo -O-. Los ejemplos representativos de (C_1-C_6)alcoxi incluyen, de manera enunciativa: metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, ter-butoxi, y lo semejante.

El término "(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo (C_1-C_6)alcoxi, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente. Los ejemplos representativos de (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo incluyen de manera enunciativa: metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3,3-dimetoxipropilo, 2,4-dimetoxibutilo y lo semejante.

El término "hidroxi(C_1-C_6)alcoxi", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidroxi, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alcoxi, según se define en la presente.

El término "hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a un grupo hidroxi(C_1-C_6)alcoxi, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente.

El término "carbamoilo", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como

153

parte de otro grupo, se refiere a un grupo $-CONH_2$.

El término "mono o di(C_1-C_6)-alquilcarbamoilo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a uno o dos grupos (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente, anexos a la entidad molecular original a través de un grupo -HNCO- o -NCO-. Los ejemplos representativos de mono o di(C_1-C_6)-alquilcarbamoilo incluyen de manera enunciativa: *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*-propilcarbamoilo, *N*,*N*-dimetilcarbamoilo, *N*,*N*-dietilcarbamoilo y lo semejante.

Los compuestos de la fórmula I y IA, IB, IC, ID e IE, así como también las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de los mismos, se denominan en lo sucesivo como los compuestos de la invención, a menos que se indique de otra manera.

La invención incluye dentro de su alcance todos los estereoisómeros posibles de los compuestos, incluyendo los isómeros geométricos, por ejemplo, los isómeros *Z* y *E* (*cis* y *trans*-isómeros), y los isómeros ópticos, por ejemplo, diastómeros y enantiómeros. Además, la invención incluye en su alcance ambos isómeros individuales y cualesquiera mezclas de los mismos, por ejemplo, mezclas

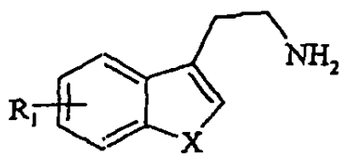
racémicas. Los isómeros individuales se pueden obtener utilizando las formas isoméricas correspondientes del material de partida o se pueden separar después de la preparación del compuesto final de acuerdo con los métodos de separación convencionales. Para la separación de isómeros ópticos, por ejemplo, enantiómeros, a partir de la mezcla de los mismos, se pueden utilizar los métodos de resolución ccnvencionales, por ejemplo, cristalización fraccional.

Las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, las sales de adición de ácido con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos son bien conocidas en el campo de los productos farmacéuticos. Ejemplos no limitantes de estas sales incluyen cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos y ascorbatos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables, cuando sea lo adecuado, se pueden preparar mediante métodos conocidos utilizando ácidos farmacéuticamente aceptables que sean convencionales en el campo de los productos farmacéuticos y que mantengan las propiedades farmacológicas de la forma libre. Los ejemplos no limitantes de aquellos éteres incluyen

ésteres de alcoholes alifáticos o aromáticos, por ejemplo, metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, *sec*-butil y *ter*-butil ésteres.

Los compuestos de la invención se pueden preparar análogamente o de acuerdo con los métodos conocidos en la literatura utilizando materiales de partida adecuados. Los materiales de partida de las fórmulas II, III y IV están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante una variedad de rutas sintéticas conocidas en la literatura.

Por ejemplo, los materiales de partida utilizados son las arilalquilaminas de la fórmula (II)



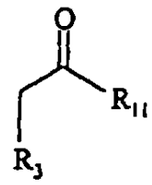
(II)

en donde R_1 es como se define anteriormente y X es NH, O, CH_2 o S.

Cuando X es O, las aminas de la fórmula (II) se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el proceso expuesto en la especificación de patente

de los Estados Unidos No. 4,710 504. Cuando X es CH_2, los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar según se describe en *J. Med. Chem.* 10 (1967) 856-859. Cuando X es S, los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar mediante la descarboxilación de la 3-(tianaften-3-il)-L-alanina correspondiente.

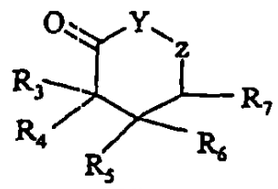
Otros materiales de partida utilizados son los compuestos de fórmula (III)



(III)

en donde R_3 es como se definió anteriormente y R_{11} es OH o halógeno.

Además, los materiales de partida utilizados son compuestos de la fórmula (IV)

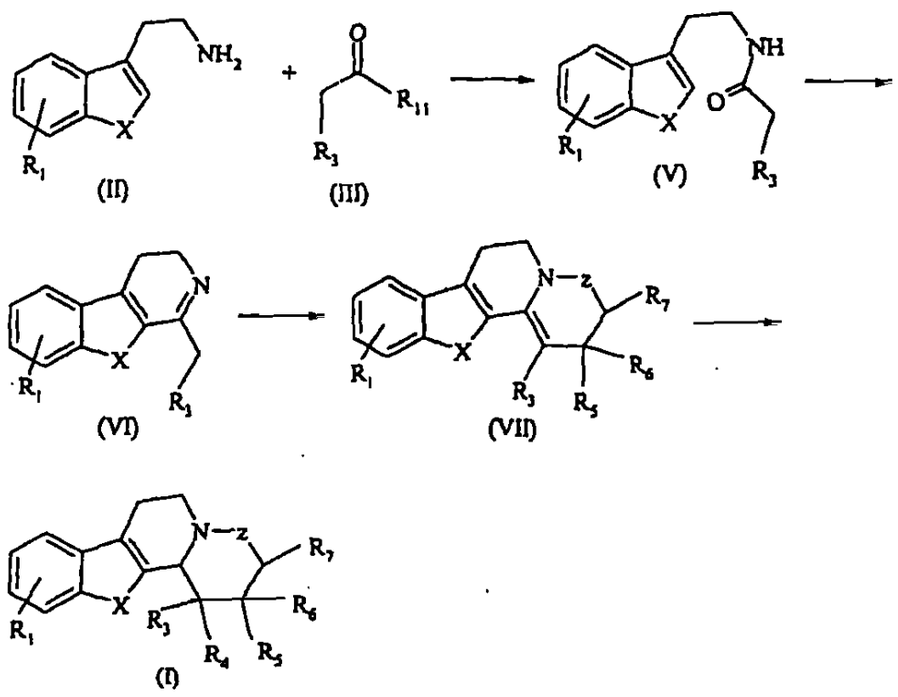


(IV)

en donde R_3-R_7 y Z son como se definieron anteriormente e Y es O o NH. Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en *Tetrahedron* 33 (1977) 1803-1808. Análogamente, se pueden utilizar los cloruros ácidos correspondientes en lugar de las lactonas (Y=O). Cuando R_3 y R_5 forman un anillo, los compuestos de la fórmula (IV) se obtienen mediante la reducción parcial de sus anhídridos correspondientes.

En general, los compuestos de la fórmula (I), en donde X es NH, O o S, se pueden preparar por ejemplo, análogamente o de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1:

Esquema 1



en donde R_1, R_3-R_7 y Z son como se definieron anteriormente.

De acuerdo con la ruta de reacción del esquema I, la alquilación de las aminas (II) con los compuestos de la fórmula (III) proporciona las amidas (V) que se convierten en las enaminas (VII) *vía* las beta carbolinas (V) mediante una reacción Bischler-Napieralski seguida por la formación de un anillo D al permitir que los compuestos de la fórmula (VI) reaccionen con los 1,3-dihaloalcanos bajo condiciones básicas según se describe en *Gazz.*

159

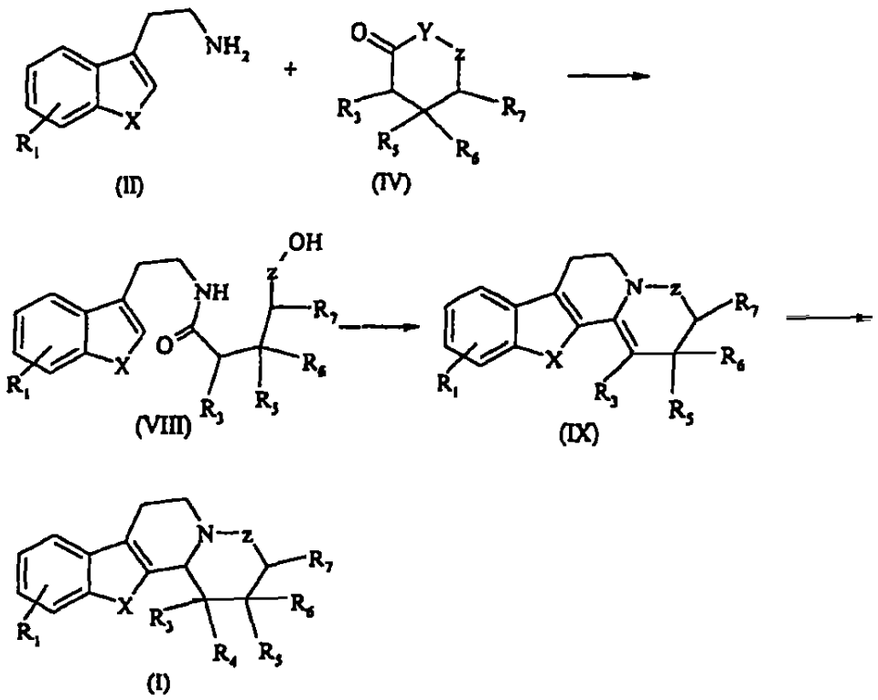
Chim. Ital. 111 (1981) 257-267. En el último paso, se obtienen los compuestos de la fórmula (I)

1) mediante la oxidación de las enaminas (VII) utilizando yoduro de potasio, yoduro y aire o

2) mediante la reacción de las enaminas (VII) con formaldehído en presencia de una base Hunig a 60°C.

Otra ruta por preparar los compuestos de fórmula (I), en donde X es N_2, O, CH_2 o S, se ilustra en el esquema 2

Esquema 2



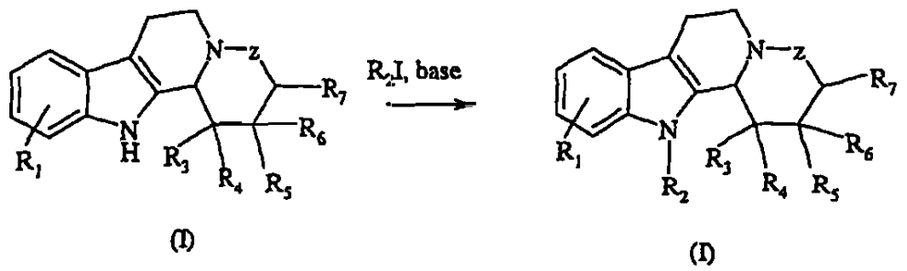
160

en donde X es N_2, O, CH_2 o S, R_1-R_7 y Z son como se definieron anteriormente.

En el esquema 2 las arilalquilaminas de la fórmula (II), en donde X es NH, O, CH_2, o S, se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula (IV), o el cloruro ácido correspondiente, para proporcionar las amidas (VIII) según se describe en *Tetrahedron* **33** (1977) 1803-1808. La ciclización Bischler-Napieralski de los intermediarios (VIII) conduce a las enaminas (IX) que se convierten en los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I), en donde X es NH, se pueden alquilar con los alquilhaluros en presencia de una base adecuada a temperatura ambiente (*Heterocycles* 27 (1988) 1179-1190) de acuerdo con el siguiente esquema 3:

Esquema 3



(I) (I)

en donde R_1-R_7 y Z son como se definieron anteriormente.

161

benzo[α]fluoreno] y 5.8 minutos [(+)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno].

EJEMPLO 57

Enantiómeros de 1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno

Se repitió el procedimiento del ejemplo 43, con la excepción de que se utilizaron enantiómeros puros, (+)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol y (-)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, respectivamente, a partir del ejemplo 55 en lugar del alcohol descrito en el ejemplo 30. Las purezas ópticas de los productos se confirmaron mediante HPLC quiral (columna: DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD CHIRACEL OJ, dimensión 0.46 cm * 25 cm, flujo: 0.8 ml/min, fase móvil: n-hexano (Merck Uvasol para Espectroscopia), tiempos de retención 5.6 minutos [(+)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno] y 6.3 minutos (-)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-

162

hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno].

Los siguientes compuestos conocidos se pueden preparar análogamente o de acuerdo con los métodos conocidos en la literatura.

1α-Metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol (Compuesto H): Se repitió el procedimiento del ejemplo 6, con la excepción de que se utilizó 1-etil-4,9-dihidro-3*H*-pirido[3,4-*b*]indol (*J. Chem. Soc., Perkin Trans I* (1977) 2109-2115) en lugar de 1-isobutil-4,9-dihidro-3*H*-pirido [3,4-*b*]indol.

2β-Metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-ol y **2α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-ol** se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en *J. Org. Chem.* **56** (1991) 2701-2712 y *Chem. Ber.* **106** (1973) 3106-3118.

1,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1α-ol y **1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1β-ol** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en *Chem. Pharm. Bull.* **34** (1986) 3713-3721.

163

1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahidroindolo[2,3-α]quinolizina se preparó de acuerdo con el método descrito en *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1972) 461. **1,4,6,7,12,12b-Hexahidroindolo[2,3-α]quinolizina** (Compuesto I) se preparó de acuerdo con el método descrito en *Tetrahedron* **45** (1989) 3975-3992. **3,4,6,7,12,12b-Hexahidroindolo[2,3-α]quinolizina** y **1-etil-3,4,6,7,12,12b-hexahidroindolo[2,3-α]quinolizina** se prepararon de acuerdo con el método descrito en *Bull. Soc. Chim. Fr.* **7-8** (1976) 1222. **1α-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina** y **1β-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina** (Compuesto J) se prepararon de acuerdo con el método descrito en *Tetrahedron* **45** (1989) 7615-7630. **1α-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol** (Compuesto K) y **(1β-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol** (Compuesto L) se prepararon de acuerdo con el método descrito en *Gazz. Chim. Ital.* **111** (1981) 257-267. **1β-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol** (Compuesto M) se preparó

164

de acuerdo con el método descrito en *Indian J. Chem., Sect. B* **22** (1983) 531. **3-Etil-2-metil-1,4,6,7,12,12b-hexahidro-indolo[2,3-α]quinolizina** (Compuesto N) y **3α-etil-2α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina** se prepararon de acuerdo con el método descrito en *Tetrahedron* **46** (1990) 2633-2650. **2,3,5,6,7,11,11b-Hexahidro-1H-indolizino[8,7-b]indol** se preparó de acuerdo con el método descrito en *J. Org. Chem.* **53** (1988) 4236. **(1β,2,3,4,6,7,12,12bα-Octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol** (Compuesto O) se preparó mediante la reducción del éster correspondiente, la síntesis se describe en *Tetrahedron* **52** (1996) 9925. **1-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-etanol** (Compuesto P) se preparó mediante la reducción de su cetona correspondiente, la síntesis se describe en *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 719. **1β-Propil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina** se preparó de acuerdo con el método descrito en *J. Org Chem.* **34** (1969) 330. **α-Etil-1β-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina** se preparó de acuerdo con el método descrito en *J. Chem. Res. (S)* (1995) 382. **2β-*Ter*-butil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-**

165

octahidroindolo[2,3-α]quinolizina y **2β-ter-butil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina** (Compuesto Q) se prepararon de acuerdo con el método descrito en *Tetrahedron* **45** (1989) 3975. **2-ter-Butil-1,4,6,7,12,12b-hexahidroindolo[2,3-α]quinolizina** y **2-ter-butil-3,4,6,7,12,12b-hexahidro-indolo[2,3-α]quinolizina** se prepararon de acuerdo con el método descrito en *Tetrahedron* **47** (1991) 2879-2894. **(-)-1α-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol** y **(+)-1α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol** se obtuvieron mediante la resolución de su mezcla racémica (Compuesto K).

Como ya se mencionó anteriormente, los compuestos de la presente invención muestran propiedades farmacológicas interesantes, a saber exhiben afinidad para los adreno-receptores alfa-2. La actividad farmacológica de los compuestos de la invención se demuestra con las pruebas farmacológicas presentadas enseguida.

EXPERIMENTO I: **Unión de radioligandos a los adreno-receptores alfa-2**

Los ejemplos de las afinidades de unión del adreno-receptor alfa-2 de los compuestos que se incluyen en la presente invención se muestran en la Tabla 1. Muchos de estos compuestos son ligandos de alta afinidad para todos los receptores alfa-2, aunque algunos de los mismos exhiben selectividad para el subtipo alfa-2C.

167

Tabla 1. Valores Ki calculados a partir de los análisis de unión con radioligandos utilizando células que expresan subtipos del adreno-receptor alfa-2 humanos

Compuesto	afinidad de unión		
	alfa-2A	alfa-2B	alfa-2C
A	480	330	61
B	130	160	25
C	710	580	87
D	29	81	17
E	30	110	26
F	514	No medido	70
G	96	No medido	22
H	280	45	23
I	150	460	85
J	210	520	75
K	359	245	31
L	85	20	18
M	440	470	110
N	130	1110	46
O	380	270	110
P	290	410	90
Q	27	40	6,4

168

EXPERIMENTO II: **Antagonismo *in vitro* sobre los adreno-receptores alfa-2**

Las actividades funcionales de los dos compuestos (K y L) que exhiben actividad alfa-2C en los experimentos de unión se determinaron como las capacidades de los compuestos para inhibir la unión estimulada por epinefrina de ^{35}S-GTPγS a las proteínas de G (Jaspe, J.R. et al., *Biochem. Pharmacol.* **55(7)** (1998) 1035-44) en las membranas de células CHO transfectadas establemente con los subtipos de adreno-receptor alfa-2 humanos. Las potencias antagonistas del compuesto K y el compuesto L que se presentan en la Tabla 2. Los resultados muestran que estos compuestos son antagonistas selectivcs para los subtipos alfa-2C.

Tabla 2. Las potencias antagonista medias (K_B) del compuesto K y el compuesto L sobre los subtipos de adreno-receptor alfa-2 humanos

Compuesto	Potencia antagonista (K_B; nM)		
	alfa-2A	alfa-2B	alfa-2C
K	480	330	61
L	130	160	25

Efectos *in vivo* de los compuestos selectivos alfa-2C

Actualmente no se sabe en la técnica que los efectos *in vivo* se podrían atribuir al antagonismo alfa-2C selectivo. Con base en el conocimiento disponible y con nuestra experiencia previa, se han seleccionado dos modelos diferentes de comportamiento, a saber el modelo de actividad locomotora estimulada por *d*-anfetamina y la prueba de nado forzado, con el fin de demostrar los efectos antagonistas alfa-2C específicos en el CNS de ratones y ratas *in vivo*. La selección de estos métodos se basa esencialmente en las hipótesis publicadas sobre los efectos teóricos de los antagonistas alfa-2C; a falta de ligandos adecuados, estas hipótesis se basan en estudios que emplean ratones con expresión de adreno-receptor alfa-2C genéticamente alterados (Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68(19-20)** (2001) 2277-85).

EXPERIMENTO III: **Prueba de actividad locomotora estimulada por D-anfetamina**

Los ratones modificados genéticamente que tienen adreno-receptores alfa-2C no funcionales (alfa-2C "inactivo"; alfa 2C-KO) son más sensible a

los efectos de mejoramiento locomotor de la *d*-anfetamina psico-estimulante y, por otro lado, la sobre-expresión del adreno-receptor alfa-2C en ratones (alfa-2C-OE) conduce a un efecto opuesto, es decir, a la atenuación del efecto estimulante (Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68 (19-20)** (2001) 2277-85). De esta forma, se podría suponer que el antagonista alfa-2C podría potenciar los efectos locomotores de la *d*-anfetamina.

La suposición anterior se probó mediante grupos de administración de ratones (n = 10-12/grupo de dosis) de anfetamina (4 micromol/kg s.c.) ya sea sola o junto con los antagonistas alfa-2C (3 micromol/kg s.c.) de esta invención o con el antagonista alfa-2 potente no selectivo del subtipo alfa-2 (1 micromol/kg s.c.) (Haapalinna, A. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **356** (1997) 570-582), y mediante la medición posterior de la actividad locomotora de los ratones con un sistema de haz fotoeléctrico diseñado para estudios de actividad (PAS CageRack, SanDiego Instruments, San Diego, CA., USA). Según se esperaba, los dos antagonistas selectivos alfa-2C probados aumentaron la actividad de los ratones (Figura 1a+b), como se esperaba para el antagonista alfa-2C. El

antagonista alfa-2 no selectivo subtipo, también potenció el efecto de la *d*-anfetamina. Los compuestos probados no afectaron la actividad locomotora de valores iniciales de los ratones (a dosis entre 0.1-10 mg/kg s.c.).

EXPERIMENTO IV: **Antagonismo de la sedación inducida por el agonista alfa-2**

Uno de los efectos prominentes de los agonistas alfa-2 no selectivos en roedores es su capacidad para provocar sedación profunda. Este efecto, medido como inhibición locomotora mediante dexmedetomidina del agonista alfa-2 no se modificó en los ratones con la expresión alfa-2C alterada genéticamente (Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68 (19-20)** (2001) 2277-85). Por otro lado, el agonista alfa-2 no tuvo efecto sedante en los ratones con el adreno-receptor alfa-2A separado genéticamente (Hunter, J.C. et al., *British Journal of Pharmacology* **122 (7)** (1997) 1339-44).

Por lo tanto, ya que el efecto sedante de los agonistas alfa-2 se atribuye en general al adreno-receptor alfa-2A, se espera que los antagonistas alfa-2C pudieran modular significativamente la sedación inducida por el

agonista alfa-2. Esta suposición se probó en un experimento en donde se administró dexmedetomidina a ratones tratados previamente con el compuesto K o el compuesto L de los antagonistas alfa-2C, o el atipamezole del antagonista no selectivo subtipo (Haapalinna, A. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **356** (1997) 570-582). Como se esperaba, los antagonistas alfa-2C no tuvieron efectos claros, mientras que el atipamezole antagonizó eficazmente el efecto de la dexmedetomidina. Este resultado demuestra la falta de antagonismo alfa-2A de los compuestos selectivos alfa-2C de la invención presente (Figura 2).

EXPERIMENTO V: **Prueba de nado forzado**

La prueba de nado forzado (FST, es decir, la prueba de Porsolt) en general se utilizó en la selección farmacológica de antidepresivos novedosos. En esta prueba, los antidepresivos aumentaron la actividad de los animales en comparación con los controles no tratados. Los ratones alfa-2C-KO parecieron ser más activos, y los ratones alfa-2C-OE fueron menos activos en FST (patente de los Estados Unidos No. 5,902,807 y Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68 (19-20)** (2001) 2277-85). Por lo tanto, se probó,

si un antagonista alfa-2C selectivo podría tener una actividad similar antidepresiva (por ejemplo, propiedad de aumentar la actividad) en la FST. La Figura 3 muestra la forma en que los dos compuestos alfa-2C aumentaron la actividad en esta prueba como se esperaba con base en los estudios sobre ratones trangénicos (Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68 (19-20)** (2001) 2277-85) y como se reportó con el antagonista alfa-2C desarrollado recientemente (WO 01/64645). También fueron activas las sustancias para control positivo, desipramina y fluoxetina (agentes antidepresivos clínicamente eficaces). El atipamezole del antagonista alfa-2 no selectivos subtipo no posee un efecto similar antidepresivo, como se esperaba (WO 01/64645).

EXPERIMENTO VI: **Inhibición prepulso del reflejo por sobresalto**

La inhibición prepulso (PPI, por sus siglas en inglés) de una respuesta al sobresalto se refiere a la reducción en la respuesta al sobresalto provocada por un estímulo sin sobresalto de baja intensidad (el prepulso) que se presenta brevemente antes del estímulo de sobresalto. El PPI se puede utilizar como una medición funcional del movimiento

sensitivo motor y parece estar presente en todos los mamíferos, incluyendo ratas y seres humanos, (Swerdlow, N.R. et al., *The archives of general psychiatry* 51 (1994) 139-154). La PPI que funciona normalmente se puede romper mediante psicoestimulantes, tales como por ejemplo, *d*-anfetamina o fenciclidina (PCP), y se puede revertir mediante anti-psicóticos clínicamente eficaces.

En un estudio anterior, la mutación alfa-2C-KO se asoció con la PPI debilitada mientras que alfa-2C-OE demostró una PPI aumentada. En otras palabras, la expresión alfa-2C alterada genéticamente en ratones se asoció con cambios en la PPI de una forma que sugiere que un antagonista alfa-2C podría disminuiría la PPI (Scheinin, M. et al., *Life Sci* 68 (19-20) (2001) 2277-85). Esta hipótesis se probó con los compuestos K y L solos y contra la ruptura PCP de la PPI.

Grupos de ratas (n =10/grupos) se les administraron los antagonistas alfa-2C 20 minutos antes, y PCP o vehículo 10 minutos antes de la medición de la reactividad al sobresalto acústico y la PPI en un sistema de prueba diseñado para estudios de sobresalto (SR-LAB, San Diego Instruments, CA, USA). Se encontró que los

antagonistas alfa-2C fueron capaces de atenuar el rompimiento de PPI provocado por PCP (Figura 3). Esto fue inesperado y opuesto a la hipótesis con base en estudios transgénicos. El atipamezole del antagonista alfa-2 no selectivo produjo diferentes efectos que se observaron con los antagonistas alfa-2C selectivos: el atipamezole no mejoró la PPI, aunque aumentó el reflejo al sobresalto *per se* (es decir, sobresalto sin prepulsos) (Figura 4).

En conclusión, los resultados presentados en este capítulo muestran que aquellos antagonistas que se clasifican como alfa-2C selectivos de acuerdo con experimentos *in vitro*, parecieron funcionar como antagonistas selectivos alfa-2C también *in vivo* de una forma que se predijo con base en el conocimiento disponible sobre el antagonismo alfa-2C. Sin embargo, el hallazgo de que los antagonistas alfa-2C no disminuyeron la PPI, según se predijo, sino que por el contrario, aumentaron la PPI, se podría considerar inesperado y esto agrega el valor de novedad de la utilidad propuesta actualmente de los compuestos de la presente de invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar para tratar cualquier enfermedad o condición en donde se indica que son eficaces los

antagonistas alfa-2. Los compuestos también se pueden utilizar para revertir los efectos inducidos por los agonistas alfa-2. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central (CNS), es decir, diferentes trastornos neurológicos, psiquiátricos y cognitivos (tales como por ejemplo, depresión, trastornos de ansiedad, trastorno por estrés post-traumático, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento). Además, se pueden utilizar en el tratamiento de diversos trastornos periféricos, por ejemplo, diabetes, hipotensión ortostática, trastornos lipolíticos (tales como por ejemplo, obesidad), enfermedad de Raynaud o disfunciones sexuales tanto en machos como en hembras (masculinos y femeninos).

Los antagonistas alfa-2C selectivos de la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento de diversos trastornos o condiciones del sistema nervioso central en donde se indica que son benéficos los antagonistas alfa-2C, por ejemplo, para aliviar los síntomas de diversos trastornos mentales propagados por el estrés, enfermedad de Parkinson, depresión, síntomas negativos de

esquizofrenia, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, trastorno por estrés post-traumático y trastornos de ansiedad.

Además, debido a los hallazgos novedosos y anteriormente sin publicar de los efectos de los antagonistas alfa-2C de la presente sobre la PPI rota por PCP, los compuestos selectivos alfa-2C también se pueden utilizar para tratar trastornos y condiciones asociadas con déficit del movimiento sensitivo motor, en particular trastornos y condiciones en donde los déficit del movimiento sensitivo motor dan por resultado en hemorragia uterina sensitiva y fragmentación cognitiva que provoca disfunción en la atención y percepción. Estos trastornos y condiciones incluyen, de manera enunciativa: esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de Tourette, blefarospasmo y otras distonías focales, epilepsia de lóbulo temporal con psicosis, psicosis inducida por fármacos (por ejemplo, psicosis provocada por el uso crónico de agentes dopaminérgicos) (Braff, D.L. et al., *Psychopharmacology (Berl)* **156** (2-3) (2001) 234-258), enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, trastornos provocados por fluctuación de los niveles de hormonas sexuales (tales como por

ejemplo, síndrome premenstrual) y trastorno de pánico.

Además, los síntomas que usualmente están asociados con los trastornos o condiciones mencionados anteriormente incluyen de manera enunciativa: alucinación, delirio, paratimia, agitación, daño psicótico cognitivo, (incluyendo déficit de pensamiento y habla), retraimiento social y síntomas de retraimiento (incluyendo delirio) asociados con dejar de fumar cigarrillos o el abuso de alcohol o fármacos. Estos síntomas también se pueden observar en animales, en circunstancias excepcionales, por ejemplo, durante el retiro de patrones o durante la transportación.

Debido a su selectividad de acción, los antagonistas alfa-2C de la invención tienen menos o ninguno de los efectos secundarios indeseables atribuidos al antagonismo alfa-2 no selectivo, tal como por ejemplo, aumentos en la presión sanguínea, ritmo cardiaco, secreciones salivales, secreción gastrointestinal, ansiedad, y reactividad al sobresalto *per se* (Ruffolo, R.R.J. et al., *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **32** (1993) 243-279).

El compuesto de la invención se puede administrar por ejemplo, enteral, tópica o

parenteralmente por medio de cualquier formulación farmacéutica útil para la administración, y que contenga al menos un compuesto activo de la fórmula I en cantidades farmacéuticamente aceptables y eficaces junto con diluyentes, portadores, y/o excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. La fabricación de estas formulaciones farmacéuticas es bien conocida en la técnica.

La dosis terapéutica que será administrada a un paciente que necesita de tratamiento variará, dependiendo del compuesto que será administrado, la especie, edad y el sexo del sujeto que será tratado, la condición particular que será tratada, así como también, la vía y método de administración, y se determinará fácilmente por alguien con experiencia en la técnica. Por consiguiente, la dosificación típica para administración oral es de 5 µg/kg hasta 100 mg/kg al día y para administración parenteral de 0.5 kg hasta 10 mg/kg para un mamífero adulto.

La presente invención proporciona además un compuesto de la invención o un éster o sal del mismo para utilizarse como un antagonista alfa-2. Además, se proporciona un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones en donde se indica que

son útiles los antagonistas alfa-2, por ejemplo, los antagonistas alfa-2C, por ejemplo, un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones del sistema nervioso central. En este método, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un sujeto que necesita de este tratamiento. También se proporciona el uso de los compuestos de la invención para la fabricación del medicamento que se utilizará para las indicaciones anteriores.

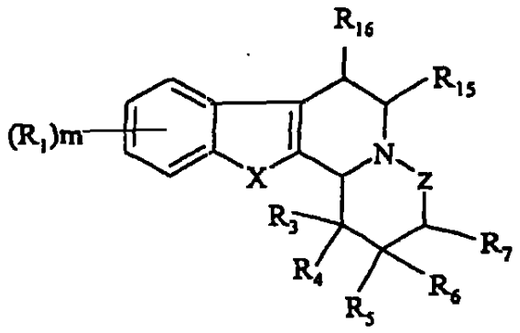
Aquellos con experiencia en la técnica apreciarán que las modalidades descritas en esta solicitud se podrían modificar sin apartarse del amplio concepto inventivo. Aquellos con experiencia en la técnica también comprenderán que la invención no se limita a las modalidades particulares expuestas, sino que también pretende cubrir las modificaciones a las modalidades que están dentro del espíritu y alcance de la invención.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiendo descrito el presente invento, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES:

1. Un uso de un compuesto de la fórmula I,



I

caracterizado porque,

X es CR_2R_2', O, S o NR_2;

Z es $-CHR_8-(CH_2)n-$ o un enlace simple;

R_1 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- o di (C_1-C_6)alquilamino o carboxilo;

R_2 y R_2' son independientemente H, hidroxi o (C_1-C_6)alquilo o R_2 y R_2' forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un grupo carbonilo;

R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, $(C_2-$

C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH_2, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di (C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o uno de R_3 o R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos;

R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-

C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sustituido con 1 a 3 sustituyentes, R_9 cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo mono o di(C_1-

C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se une y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido;

R_7 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_8 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o, únicamente cuando n es 0, R_7 y R_8 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R_{10} cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_5)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_{15} es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo o carboxilo;

R_{16} es H o (C_1-C_6)alquilo;

R_7 y R_8 están unidos a los átomos en el anillo de carbono, que son adyacentes;

m es 0 a 2; y

n es 0 ó 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismo, con la condición, de que el compuesto no sea 1,2,3,4,4,10b-hexahidro-10-tia-3a-aza-ciclopenta[a]fluoreno, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones en donde se indica que son útiles los antagonistas de los adreno-receptores alfa-2.

2. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es NR_2.

3. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque

m es 0, n es 0, R_2 es H, R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO- o (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo, R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)alcoxi, R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo y R_7 es H, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

4. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_3 es H o (C_1-C_6)alquilo y R_4 es hidroxi o hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

5. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de seis miembros condensado.

6. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual está unido y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido.

7. El uso de un compuesto según cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto es 1α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, (1β-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-cctahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, (1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol o 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-decahidro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-1-ona.

8. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es CR_2R_2'.

9. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es O.

10. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es S.

11. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central, diabetes, hipotensión ortostática, trastornos lipolíticos, enfermedad de Raynaud o disfunciones sexuales en machos y hembras (masculinos y femeninos).

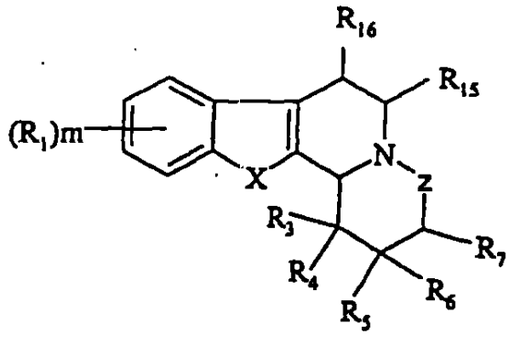
12. El uso de un compuesto según la

reivindicación 11, caracterizado porque el trastorno del sistema nervioso central es depresión, trastornos de ansiedad, trastorno por estrés post-traumático, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson u otro trastorno del movimiento.

13. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación del medicamento para utilizarse como un antagonista alfa-2C selectivo.

14. El uso de un compuesto según la reivindicación 13, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mentales propagados por estrés, enfermedad de Parkinson, depresión, síntomas negativos de esquizofrenia, trastornos de hiperactividad por déficit de atención, trastorno por estrés post-traumático o trastornos de ansiedad.

15. Un compuesto según la fórmula IA



IA

caracterizado porque,

X es CR_2R_2', O o S;

Z es $-CHR_8-(CH_2)n-$ o un enlace simple;

R_1 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino o carboxilo;

R_2 y R_2' son independientemente H, hidroxi o (C_1-C_6)alquilo o R_2 y R_2' forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un grupo carbonilo;

R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH_2, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo

190

está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o uno de R_3 o R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos;

R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un

anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sustituido con 1 a 3 sustituyentes, R_9 cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se une y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido;

R_7 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_8 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o, únicamente cuando n es 0, R_7 y R_8 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros

condensado sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R_{10} cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_{15} es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo o carboxilo;

R_{16} es H o (C_1-C_6)alquilo;

R_7 y R_8 están unidos a los átomos en el anillo de carbono, que son adyacentes;

m es 0 a 2; y

n es 0 ó 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de la misma, con las condiciones, de que:

a) cuando X sea O, m sea 0 y n sea 0, entonces R_3-R_8 no son todos simultáneamente hidrógeno;

b) el compuesto no sea 1,2,3,4,5,10b-hexahidro-10-tia-3a-aza-ciclopenta[a]fluoreno; 1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluoreno; 1-(1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-etanona o metiléster del ácido 1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-carboxílico.

16. El compuesto según la reivindicación 15, caracterizado porque X es CR_2R_2'.

17. El compuesto según la reivindicación 15, caracterizado porque X es O.

18. El compuesto según la reivindicación 15, caracterizado porque X es S.

19. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, caracterizado porque R_3 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO- o (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo y R_4 es H, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

20. El compuesto según cualquiera de las

reivindicaciones 15 a 19, caracterizado porque R_3 es hidroxi, hidroxi(C_1-C_6)alquilo o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo y R_4 es (C_1-C_6)alquilo.

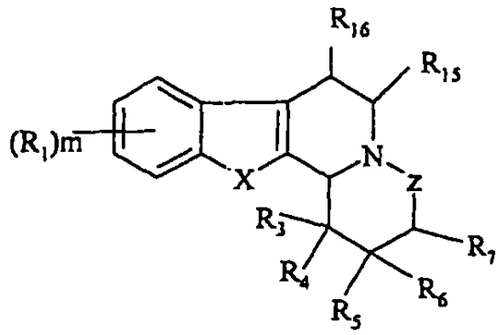
21. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, caracterizado porque R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de seis miembros condensados.

22. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, caracterizado porque el compuesto es 1α-metil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, (1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (-)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (+)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, 1α-Isopropil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-ol, 1α-etil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-ol, (1α-etil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, 1-metil-1α,3,4,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-

benzo[α]fluoreno, (1-Hidroximetil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il]-metanol, 1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (-)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (+)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, etiléster del ácido 1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-carboxílico, 1-etoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (-)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (+)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, metiléster del ácido 1α-etil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno-1-carboxílico, 1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (-)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (+)-1-metoximetil-1α-metil-

1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (1α-etil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, 1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ilmetiléster del ácido acético o (1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindeno[2,1-α]quinolizin-1-il)-metanol.

23. Un compuesto de la fórmula IB,



IB

caracterizado porque,

X es NR_2;

R_2 es (C_1-C_6)alquilo;

Z es $-CHR_8-(CH_2)n-$ o un enlace simple;

R_1 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino o carboxilo;

R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi,

197

(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH_2, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o uno de R_3 o R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos;

R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, $(C_3-$

C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros sustituido con 1 a 3 sustituyentes, R_9 cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-

C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se une y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido;

R_7 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_8 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o, únicamente cuando n es 0, R_7 y R_8 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R_{10} cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, monc o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_5)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_{15} es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo,

hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo o carboxilo;

R_{16} es H o (C_1-C_6)alquilo;

R_7 y R_8 están unidos a los átomos en el anillo de carbono, que son adyacentes;

m es 0 a 2; y

n es 0 ó 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de la misma, con las condiciones, de que:

a) cuando m sea 0 o R_1 sea metoxi y R_4 sea H o etilo, entonces R_3 no es metoxi-CO;

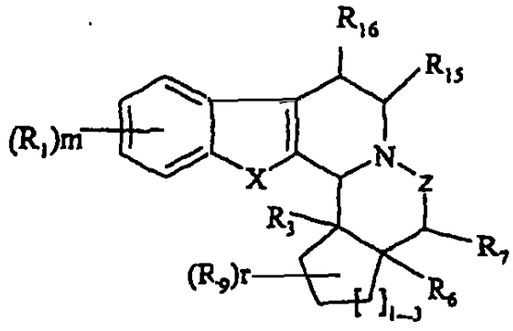
b) el compuesto no sea 12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina; 1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina; 2,3-dietil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina; 12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-ol; 2-(1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-

α]quinolizin-1-il)-etanol; 11-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolinizino[8,7-*b*]indolo; (11-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-il)-metanol; (1,11-dietil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-il)-metanol o metiléster del ácido 3-(1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-il)-propionico.

24. El compuesto según la reivindicación 23, caracterizado porque R_3 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo y R_4 es H, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

25. El compuesto según la cualquiera de las reivindicaciones 23 ó 24, caracterizado porque el compuesto es 1α-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol o 1α-etil-12-etil-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol.

26. Un compuesto de la fórmula IC,



IC

caracterizado porque,

X es NR_2;

R_2 es H;

Z es $-CHR_8-(CH_2)n-$ o un enlace simple;

n es 0;

R_1 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino o carboxilo;

R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH_2, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-,

(C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o R_3 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos;

R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se une y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido;

R_7 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_8 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o, únicamente cuando n es 0, R_7 y R_8 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R_{10} cada uno que es independientemente hidroxi, $(C_1-$

C_6)alquilo, halógenc, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_9 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_{15} es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-

205

C_6)alquilcarbamoilo o carboxilo;

R_{16} es H o (C_1-C_6)alquilo;

R_7 y R_8 están unidos a los átomos en el anillo de carbono, que son adyacentes;

m es 0 a 2; y

r es 1 a 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de la misma, con las condiciones, de que el compuesto no sea 10-metil-5,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12-decahidro-6H-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluoreno; metiléster del ácido 3-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13,13b,13c-dodecahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantreno-4-carboxílico; metil-3-etil-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahidro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]ciclopent[*a*]indolizina-2-carboxilato; metil-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahidro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]ciclopent[*a*]indolizina-2-carboxilato o 12c-etil-1,3a,4,6,7,12b,12c-octahidro-ciclopent[1,2]indolizino[8,7-*b*]indol-3(2H)-ona.

27. El compuesto según la reivindicación 26, caracterizado porque r es 1 y R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

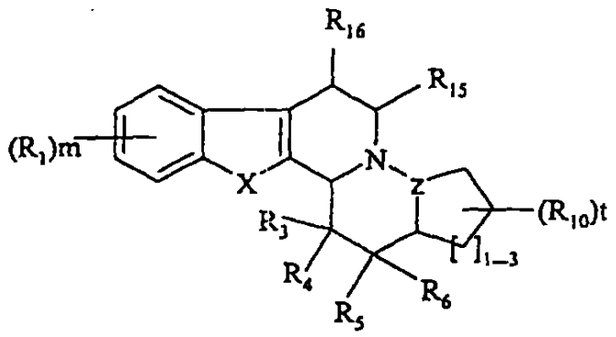
28. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 26 ó 27, caracterizado porque el compuesto es 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-13cα-decahidro-

2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantren-1-ona,

1,2,3,4,5,6,7,8,13,13b-decahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantreno,

1α,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantren-1-iléster del ácido acético o 1β,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantren-1-iléster del ácido acético.

29. Un compuesto de la fórmula ID,



ID

caracterizadc porque,

X es NR_2;

R_2 es H;

Z es -CHR-(CH_2)n-;

n es 0;

R_1, es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- o di$(C_1-$

C_6)alquilamino o carboxilo;

R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH_2, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o uno de R_3 o R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos;

R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sustituido con 1 a 3 sustituyentes, R_9 cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, $(C_1-$

C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se une y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido;

R_{10} es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_{15} es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo. carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo o carboxilo;

R_{16} es H o (C_1-C_6)alquilo;

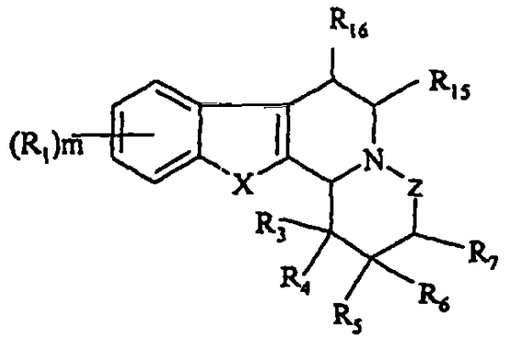
R_7 y R_8 están unidos a los átomos en el anillo de carbono, que son adyacentes;

m es 0 a 2; y

t es 0 a 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de la misma, con las condiciones, de que el compuesto no sea 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-α]fenantreno; 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahidro-4b,11-diaza-indeno [2,1-α]fenantreno; 9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-α]fenantreno o metiléster del ácido 1-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-α]fenantren-2-carboxílico.

30. Un compuesto de la fórmula IE,



IE

caracterizado porque,

211

X es NR_2;

R_2 es H;

Z es -CHR-(CH_2)n- o un enlace simple;

R_1, es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino o carboxilo;

R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH_2, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o

uno de R_3 o R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos;

R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que son independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sustituido con 1 a 3 sustituyentes, R_9 cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, $(C_3-$

213

C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se une y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido;

R_7 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_8 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o, únicamente cuando n es 0, R_7 y R_8 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R_{10} cada uno independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo,

mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_{15} es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo o carboxilo;

R_{16} es H o (C_1-C_6)alquilo;

R_7 y R_8 están unidos a los átomos en el anillo de carbono, que son adyacentes;

m es 0 a 2; y

n es 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable y éster de la misma, con la condición, de que el compuesto no sea 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-2,3-dietil-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol;

2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-

azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-2-ilmetiléster del ácido acético; 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-2-[(fenilmetoxi)metilo] o 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-4-etil-2-[(fenilmetoxi)metilo].

31. El compuesto según la reivindicación 30, caracterizado porque el compuesto es 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol.

32. Un compuesto que es 2β-metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizina, 2α-metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizina, 1α-etil-2α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol, 1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol, (-)-1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol, (+)-1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol, 1β-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizina, (1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-

α]quinolizin-1-il)-metanol, (1α-n-propil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-butan-2-ol, 1-(1,2α,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-1-ol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-propan-2-ol, 1-s-butil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, 1-ciclohexil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, 9-fluoro-1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, (1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, (-)-(1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, (+)-(1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, (1α-etil-1,4,6,7,12,12bβ-hexahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 3β,4α-dimetil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina, (1,2α,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol,

(1,2a,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol, (2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-metanol, (2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-metanol, etiléster del ácido (1α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-a]quinolizin-1-ilmetoxi)-acetico, 1-(2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-etanona, 1-(2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-etanol, 2-(2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol, 2-(3-etil-1,2α,3α,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol, (3-etil-2-metil-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 3-etil-1,2-dimetil-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina, 1,2-dimetil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1β-ol, (1-etil-2-metil-1β,2β,3β,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-

α]quinolizin-3-il)-metanol, metiléster del ácido 1-β-hidroximetil-1-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina-6β-carboxilico, 5,6,7,7β,8,9,10,11,11aβ,11bα-decahidro-12-oxa-6a-aza-indeno[1,2-α]fluoreno, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bβ,13cβ,-decahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]fenantreno, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bα,13cβ-decahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]fenantreno, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-13cβ-ol, (-)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-13cβ-ol, (+)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-13cβ-ol, (2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantrenil)-13cβ-metanol o 5,6,7,7a,11,11b,12-decahidro-6a,12-diaza-indeno[1,2,α]fluoren-11a-ol.

33. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 32, y un diluyente portador y/o excipiente

farmacéuticamente aceptable.

34. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 32, para utilizarse como un medicamento.

35. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición en donde se indica que será útil un antagonista de los adreno-receptores alfa-2, que comprende administrar a un mamífero que necesita del tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto según la reivindicación 1.

COLO 08962 S41 00 1 A
PCT/FI2003/000255

PATENT COOPERATION TREATY

2200

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ORION CORPORATION
Orion Pharma
Industrial Property Rights
P.O.Box 65
FIN-02101 Espoo
Finland

Date of mailing (day/month/year) 18 February 2004 (18.02.2004)	
Applicant's or agent's file reference ALFA2-TKK	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/FI2003/000255	**International filing date** (day/month/year) 03 April 2003 (03.04.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[X] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
RATILAINEN, Jari liksenjoentie 54 FIN-80910 Kulho Finland	FI	FI
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
The person indicated in box 2 has been added as applicant and inventor for the purposes of the United States of America only.

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO **34, chemin des Colombettes** **1211 Geneva 20, Switzerland**	Authorized officer Catherine MARQUIS (Fax 338-87-20
Facsimile No. (41-22) 338.87.20	Telephone No. (41-22) 338 9142

Form PCT/IB/306 (March 1994)

006106334

PCT REQUEST ALFA2-TKK

Original (for SUBMISSION) - printed on 02.04.2003 04:52:52 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present International application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	National Board of Patents and Registration (Finland) (RO/FI)
0-7	Applicant's or agent's file reference	ALFA2-TKK
I	Title of invention	POLYCYCLIC COMPOUNDS AS POTENT ALPHA2-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ORION CORPORATION
II-5	Address:	Orionintie 1 FIN-02200 Espoo Finland
II-6	State of nationality	FI
II-7	State of residence	FI
II-8	Telephone No.	+358-10-4291
II-9	Facsimile No.	+358-10-429 3477
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	DIN EELLE, David
III-1-5	Address:	Louhentie 13 A 5 FIN-02130 Espoo Finland
III-1-6	State of nationality	CM
III-1-7	State of residence	FI

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	JOKELA, Reija
III-2-5	Address:	Palkkatilankatu 8 C 27 FIN-00240 Helsinki Finland
III-2-6	State of nationality	FI
III-2-7	State of residence	FI
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	TOLVANEN, Arto
III-3-5	Address:	Tontunmäentie 25 B FIN-02200 Espoo Finland
III-3-6	State of nationality	FI
III-3-7	State of residence	FI
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	HAAPALINNA, Antti
III-4-5	Address:	Markulantie 8 A FIN-20360 Turku Finland
III-4-6	State of nationality	FI
III-4-7	State of residence	FI
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	KARJALAINEN, Arto
III-5-5	Address:	Alberganesplanadi 11 A 13 FIN-02600 Espoo Finland
III-5-6	State of nationality	FI
III-5-7	State of residence	FI
III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	SALLINEN, Jukka
III-6-5	Address:	Puutarhakatu 24 C 32 FIN-20100 Turku Finland
III-6-6	State of nationality	FI
III-6-7	State of residence	FI

IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence** The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	ORION CORPORATION
IV-1-2	Address:	ORION PHARMA Industrial Property Rights P.O.Box 65 FIN-02101 Espoo Finland
IV-1-3	Telephone No.	+358-10-429 2934
IV-1-4	Facsimile No.	+358-10-429 3477
V	**Designation of States**	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

V-5	**Precautionary Designation Statement** In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	**Exclusion(s) from precautionary designations**	NONE	
VI-1	**Priority claim of earlier national application**		
VI-1-1	Filing date	03 April 2002 (03.04.2002)	
VI-1-2	Number	20020642	
VI-1-3	Country	FI	
VI-2	**Priority claim of earlier national application**		
VI-2-1	Filing date	03 April 2002 (03.04.2002)	
VI-2-2	Number	60/369,347	
VI-2-3	Country	US	
VI-3	**Priority document request** The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST ALFA2-TKK

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 02.04.2003 04:52:52 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	60	-
IX-3	Claims	13	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	5	-
IX-7	TOTAL	84	
	Accompanying items	**paper document(s) attached**	**electronic file(s) attached**
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	Arja Weckman	
X-1-1	Name	ORION CORPORATION	
X-1-2	Name of signatory	Arja Weckman	
X-1-3	Capacity	Head of Industrial Property Rights	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name	ORION CORPORATION	
X-2-2	Name of signatory	Timo Lappalainen	
X-2-3	Capacity	Executive Vice President	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET) ALFA2-TKK

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 02.04.2003 04:52:52 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only				
0-1	International Application No.				
0-2	Date stamp of the receiving Office				
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet				
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)			
0-9	Applicant's or agent's file reference	ALFA2-TKK			
2	Applicant	ORION CORPORATION, et al.			
12	Calculation of prescribed fees		fee amount/multiplier	Total amounts (EUR)	
12-1	Transmittal fee	T	⇨	135	
12-2-1	Search fee	S	⇨	945	
12-2-2	International search to be carried out by	EP			
12-3	International fee				
	Basic fee				
	(first 30 sheets)	b1	444		
12-4	Remaining sheets	54			
12-5	Additional amount	(X) 10			
12-6	Total additional amount	b2	540		
12-7	b1 + b2 =	B	984		
12-8	Designation fees				
	Number of designations contained in international application	95			
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5			
12-10	Amount of designation fee	(X) 96			
12-11	Total designation fees	D	480		
12-12	PCT-EASY fee reduction	R	-137		
12-13	Total International fee (B+D-R)	I	⇨	1 327	
12-14	Fee for priority document				
	Number of priority documents requested	1			
12-15	Fee per document	(X) 68,3			
12-16	Total priority document fee	P	⇨	68,3	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)		⇨	2 475,3	
12-19	Mode of payment	other: giro transfer			

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-7	Validation messages Contents	Yellow! The power of attorney or a copy of the general power of attorney will need to be furnished unless all applicants sign the request form.
		Green? Figure of the drawings which should accompany the abstract not specified. Please verify.
		Green? Priority 2. The priority document is not enclosed. (The applicant must furnish it within 16 months from the earliest priority date claimed)
13-2-8	Validation messages Fees	Green? Please confirm that fee schedule utilized is the latest available
		Green? Please verify that modified fee amounts are correct.

228

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION

Applicant's or agent's file reference: ALFA2-TKK

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority date *(day/month/year)*
PCT/FI03/00255	03 April 2003 (03.04.2003)	03 April 2002 (03.04.2002)

Title of invention: POLYCYCLIC COMPOUNDS AS POTENT ALPHA2-ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS

Box No. II APPLICANT(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

ORION CORPORATION
Orionintie 1
FIN-02200 Espoo
FINLAND

Telephone No.: +358-10-4291
Facsimile No.: +358-10-429 3477
Teleprinter No.:
Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
FI	FI

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

DIN BELLE, David
Louhentie 13 A 5
FIN-02130 Espoo
FINLAND

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
CM	FI

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

JOKELA, Reija
Palkkatilankatu 8 C 27
FIN-00240 Helsinki
FINLAND

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
FI	FI

☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/FI03/00255

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

TOLVANEN, Arto
Tontunmäentie 25 B
FIN-02200 Espoo
FINLAND

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
FI	FI

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

HAAPALINNA, Antti
Markulantie 8 A
FIN-20360 Turku
FINLAND

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
FI	FI

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

KARJALAINEN, Arto
Alberganesplanadi 11 A 13
FIN-02600 Espoo
FINLAND

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
FI	FI

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

SALLINEN, Jukka
Puutarhakatu 24 C 32
FIN-20100 Turku
FINLAND

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
FI	FI

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

International application No.
PCT/FI03/00255

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is [X] agent [ ] common representative

and [X] has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

[ ] is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

[ ] is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

ORION CORPORATION
ORION PHARMA
Legal Affairs and Intellectual Property Rights
P.O.Box 65
FIN-02101 Espoo
FINLAND

Telephone No.
+358-10-429 2926

Facsimile No.
+358-10-429 3477

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

[ ] **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

[X] the international application as originally filed

the description [ ] as originally filed
[ ] as amended under Article 34

the claims [ ] as originally filed
[ ] as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
[ ] as amended under Article 34

the drawings [ ] as originally filed
[ ] as amended under Article 34

2. [ ] The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. [ ] The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

[X] which is the language in which the international application was filed.
[ ] which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
[ ] which is the language of publication of the international application.
[ ] which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

231

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/FI03/00255

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:			For International Preliminary Examining Authority use only: received	not received
1. translation of international application	:	sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	sheets	☐	☐
3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:	sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	:	sheets	☐	☐
5. letter	:	sheets	☐	☐
6. other *(specify)*	:	sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

1. ☒ fee calculation sheet
2. ☐ original separate power of attorney
3. ☐ original general power of attorney
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
5. ☐ statement explaining lack of signature
6. ☐ sequence listings in computer readable form
7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings
8. ☐ other *(specify)*:

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

ORION CORPORATION

Arja Weckman
Director, Patents

Timo Lappalainen
Senior Vice President

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:
2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

232

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/FI03/00255	For International Preliminary Examining Authority use only
Applicant's or agent's file reference ALFA2-TKK	Date stamp of the IPEA
Applicant ORION CORPORATION et al	

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. Preliminary examination fee	1.530,00 € P	
2. Handling fee *(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)*	159,00 € H	
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	1.689,00 € TOTAL	

MODE OF PAYMENT

☐	authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐	cash
☐	cheque	☐	revenue stamps
☐	postal money order	☐	coupons
☐	bank draft	☒	other *(specify)*: giro transfer

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all IPEAs)

IPEA/ _____

☐ Authorization to charge the total fees indicated above.

Deposit Account No.: _____

☐ *(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)* Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.

Date: _____

Name: _____

Signature: _____

233

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

ORION CORPORATION
ORION PHARMA
Industrial Property Rights
P.O. Box 65
FIN-02101 Espoo
FINLANDE

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing *(day/month/year)*	03.12.2003
Applicant's or agent's file reference: ALFA2-TKK	**REPLY DUE** **within 3 month(s)** from the above date of mailing

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/FI03/00255	03.04.2003	03.04.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D455/00

Applicant
ORION CORPORATION et al.

1. This written opinion is the **first** drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

I	☒	Basis of the opinion
II	☐	Priority
III	☒	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV	☐	Lack of unity of invention
V	☒	Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI	☐	Certain documents cited
VII	☐	Certain defects in the international application
VIII	☐	Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby **invited to reply** to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 03.06.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer
Boletti-Cremers, K

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Ullrich, J
Telephone No. +49 89 2399-8048

WRITTEN OPINION International application No. PCT/FI03/00295

I. Basis of the opinion

1. With regard to the **elements** of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed")*:

Description, Pages

1-60 as originally filed

Claims, Numbers

1-35 as originally filed

Drawings, Sheets

1/5-5/5 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

   ☐ the entire international application,

   ☒ claims Nos. 35

   because:

   ☒ the said international application, or the said claims Nos. 35 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

   see separate sheet

   ☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

   ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

   ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

   ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

   ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-35 : not yet
Inventive step (IS)	Claims	1-35 : not yet
Industrial applicability (IA)	Claims	1-34 : yes

2. Citations and explanations

   see separate sheet

POINT III.

For the assessment of the presently worded claim 35 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO,for example, does not recognise as industrially applicable claims to the use of a compound in medical treatment, but will allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a new medical treatment.

POINT V.

The following documents , quoted in the I.S.R., have been considered as relevant for the examination of the present application . Their numbering will be adhered to for the rest of the procedure.

(1) US-A-4 686 226, cited in the application.
(2) EP-A-0 213 793.
(3) US-A-3 492 303, cited in the application.
(4) EP-A-0 130 823.
(5) DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, accession no. 1999:246819, Document no. 131:53570 & Journal of Computer aided Molecular Design (1999), 13(1) , pp. 69-78 **(hereinafter called (5a)**, document ordered).
(6) DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, accession no. 1981:533210, Document no. 95:133210 & Chemische Berichte (1981), 114(5), pp. 1932-7 **(hereinafter called (6a)**, document ordered.
(7) DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File CAPLUS, accession no. 1978:597770, Document no. 89:197770 & Armyanski Khimichskii Zhurnal, (1978) , 31(4), 260-266 **(hereinafter called (7a)**, document ordered).
(8) DATABASE STN INTERNATIONAL [Online] File HCAPLUS, accession no. 2001:855109, Document no. 137:88229 & Pharmacological Research (2001), 44(5) , 397-409 **(hereinafter called (8a)**, document ordered).
(9) Baillière's Clinical Anaesthesiology, vol. 14, no. 2, 2000, pages 285-292.
(10) International Journal of Impotence Research, vol. 14, no. 1, February 2002 (2002-02), pages 25-31.

1. Novelty.

1.1 In view of the fact that the compound claims 15 and use claim 1 (and any other claim which refers directly or not to those claims) encompass a disclaimer which presumably is directed to the content of (1) (**?- clarification requested**), it should be pointed out that said disclaimer is not sufficient to render those claims novel because (1) also refers clearly to many benzothiophene homologues (see (1) Tables I, II, III, IV, V, VI and VII) of the disclaimed compounds which are all benzofurane compounds, as in the examples of (1).It should also be pointed out that the pharmacological use of the compounds of (1) is the same as the one associated to the compounds defined in the compound and use claims mentioned above.

If related to the content of (1), said disclaimer should be reworked preferably by an appropriate restriction which will also bear the following objections and remark in mind.

If the Applicant has the intention to enter the regional European proceedings , it might be necessary to avoid the use of disclaimers in order to enable a possibl acknowledgement of the novelty because said use is the subject of a pending Decision of the Enlarged Board of Appeal.

1.2 Since the sulphonamide substituted compounds of (2) do not fall within the scope of present use claim 1 or compound claim 15 and any of the other compound claims on file , the claimed matter can be regarded a novel with respect to the content of (2).

1.3 The CNS depressant benzo (h) indolo (2,3-a) quinolizines of (3) do possibly fall within the scope of present use claim 1 , unless the Applicant can provide evidence that the compounds of (3) do not possess the pharmacological activity associated to the claimed use on file.

Moreover the compounds of examples 9-12 of (3) still fall within the scope of present claim 23, whereas the compounds of examples 1-8 of (3) fall within the scope of present claim 26. It should be further pointed out that (3) also names a broader teaching of active compounds (see claim 1 of (3)) , which overlaps with the definition of the compounds which are mentioned in those compound claims (and possibly use claims also) , overlap which should as well be possibly avoided by means of an appropriate restriction instead of a disclaimer.

The same remark and comments as for (1) apply to the content of (3).

1.4 In view of the content of (4) , the use claim 1 is novel , whereas the compound claim 26 (as well as any composition or further compound claim which refers to it-see f.i. claim 34-, directly or not) is presumably not novel. Indeed , the Applicant is requested to verify if the excluded compounds of the type indolo-2,3-g cyclopenta indolizine of the proviso all correspond to the compounds enumerated in the examples of (4).
Prima facie , only examples 11 and 12 of (4) are excluded, and it might be that such an exclusion would be enough to acknowledge the novelty of the claimed matter vs. the content of (4).

1.5 All the references (5)-(8) are not sufficiently enabling to lead to an extensive examination of their contents . As said above , the original documents (5a)-(8a) have been ordered and will be sent to the Applicant asap.

1.6 It might be that one or more compounds tested in the documents (9) and (10) fall within the scope of present claims , but the IPEA could not structurally identify the compounds tested. The Applicant is thus invited to clarify the structures of the compounds tested in (9) and (10) in response to present communication in order to enable the examination of both novelty and inventive step.

1.7 **Conclusion.**

Present application deals obviously **on one hand** with the (first or second) use of compounds which are either new of novel (see the above novelty objections- refer also to the differences between the use and the compound claims on file) for the purpose to provide medicaments for the treatment of diseases or conditions where inhibitors of α2-adrenoreceptors are indicated to be useful and , **on the other hand** with the provision of compounds which prima facie are meant to be novel (some of them are not see above) for the same purpose.

At this stage of the proceedings it is not clear what was searched and the IPEA has not the intention to ask for an additional search during the PCT proceedings . Nevertheless, the Applicant is invited to reformulate to claims so as to render them searchable.

An additional search will be asked later in the regional proceedings.
At present , the Applicant is already invited to deal with the pending novelty objections.

2. Inventive step.

In view of the content and the quality (see (5)-(8)) of the documents cited above as well as the pending novelty objections , the examination of the inventiveness of the application will be postponed until the novelty could be acknowledged clearly and unambiguously.

3. Formal points.

3.1 Clarity.

a)Insofar as the compound claims 15,23,26 , 29 and 30 refer to claim 1 for the definitions of various radicals , claim 1 which is a use claim where the definitions of the compounds are broader , they read unclearly . The IPEA would be grateful to the Applicant if he could insert all the definitions concerned in extenso in the compound claims 15, 23,26, 29, 30 , even if they would not be concise.

b) Insofar as the main claims are associated to many disclaimers, the desired extension of protection of the claims concerned is unclear in scope and the Applicant is invited to reformulate preferably the claims concerned so as to avoid all the preceding objections (and those to come) and so as not only to enable the acknowledgment of the clarity but also the acknowledgement of both novelty and inventiveness.

Moreover, presently claimed matter is considered as too broad and speculative in scope in that it encompasses a large amount of possibilities not yet explored by the Applicant (compare the amount of compounds tested and those involved in the claims).
The claimed matter should preferably be restricted to preferred embodiments which could also be regarded as patentable in the regional proceedings.

3.2 The Applicant is invited to give the reasons of the existence of each of the provisos which are encompassed in all the main claims on file.
If those provisos are related to a prior art which was not quoted in the Search

Reports, he is also invited to name it, quote it in the description , and possibly already discuss its content.

3.3 The Applicant is already warned that he might have to face a non unity objection in the future because , even if the application deals with a single problem , the solutions proposed (the use - or the compounds) do not necessarily have the same most relevant prior art or necessitate the examination of a single piece of prior art under 2 (or more) different aspects and thus those solutions (the various main claims) might to be linked to each other by the same inventive concept.

3.4 The description should be adapted to any new reformulation of the claims drafted by the Applicant in response to this communication.
In doing so , the requirements of Art 34 (2) (b) , last sentence PCT should be borne in mind.
The IPEA would also appreciate that the Applicant names the descriptive support for any amendment to come and adds the hand written amendments to the amendments he will make in response to this communication .

241

ORION PHARMA

April 1, 2004

European Patent Office
Erhardtstr. 27
D-80298 Munich
GERMANY

VIA FAX (10 pages) and COURIER MAIL

Attn: K. Boletti-Cremers

RE: International Patent Application No. PCT/FI03/00255
Reply to Written Opinion
IPC: C07D455/00
Our ref: ALFA2-TKK

Dear Examiner,

This is in response to the Written Opinion dated December 3, 2003.

Replacement pages 2-22 and 51-73 are enclosed. These pages should replace pages 2-22 and 51-73 currently on file.

Likewise, new pages 74-79 are enclosed. These pages should be added to the application currently on file.

Each amendment made to the description or the claims has been indicated in red colour in the enclosed papers marked "Amendments April 1, 2004" (hereinafter referred to as A). The amendments are explained below.

1. Novelty

1.1

As the Examiner already presumed, the proviso in original claims 1 and 15 is directed to the content of (1).

As to the benzothiophene derivatives of (1), claims 1 and 15 (as well as claims 23, 26, 29, and 30) have been amended by deleting certain radicals in the definitions of the substituents R_5 and R_6 (page 63; lines 1-2, 5-6, and 19 of A). As a consequence, the proviso mentioned above has become redundant and has been deleted in claims 1 and 15 (page 64; lines 13-16 and page 68; lines 18-21 of A).

Orion Corporation ORION PHARMA
Industrial Property Rights
Visiting address: Orionintie 1, 02200 Espoo
Mailing address: P.O. Box 65, FIN-02101 Espoo
FINLAND
Phone +358 10 4291
Telefax +358 10 429 3477
www.orion.fi
VAT Reg. No. FI 01122835
Bankers: NORDEA 157130-13210
OKOBANK 500001-27157
SAMPO 800017-62129
Registered office and domicile: Orionintie 1, FIN-02200 Espoo, Trade Reg. No. 136.003

1.3

According to the Examiner, the compounds of (3) fall within the scope of claims 23 or 26. However, it is respectfully submitted that the two compounds of (3) covered by formulae IB or IC, namely 13-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13,13b,13c-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene [examples 9-12 of (3)] and 1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13,13b,13c-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene [examples 4-5 and 7-8 of (3)], are disclaimed from the scope of original claims 23 and 26, respectively.

As to the overlap, claims 1, 23, and 26 (as well as claims 15, 29, and 30) have been amended by deleting certain types of rings formed by the substituents R_4 and R_5 (page 63; line 12 of A). As a consequence, the compounds mentioned above have been deleted from proviso b of claim 23 and the proviso of claim 26 (page 72; lines 23-24 and page 75; lines 7-8 of A), because formulae IB and IC, respectively, do not any longer cover said compounds.

1.4

The structures of the compounds of (4) are listed in annex 1 for the Examiner's convenience. As can be seen in annex 1, the only compounds of (4) covered by formula IC are the compounds of examples 11 and 12 of (4) and said compounds are disclaimed from the scope of original as well as amended claim 26.

1.5

The Applicant is grateful that (5a)-(8a) were submitted in addition to the abstracts (5)-(8). However, since (7a) was apparently not found, the Applicant has ordered said document, a copy of which is enclosed for the Examiner's convenience.

In (5a) molecular modelling of targets for synthesis of α_{1A} and α_2 selective ligands is discussed. As to α_2 ligands, the starting compound is 1,2,3,4,5,10b-hexahydro-10-thia-3a-aza-cyclopenta[a]fluorine [compound 6 of (5a)]. Starting from this compound, potential ligands are investigated by increasing the ring size to a nine membered ring thus teaching away from the present invention.

A quotation of (5a) has been added to the description (page 2; lines 22-24 of A). The compound mentioned above is disclaimed from original as well as amended claim 15. Claim 1 has been amended by inserting a disclaimer directed to said compound (page 64; lines 12-13 of A). Clearly, said

disclaimer is incorporated for the purpose of novelty only and support for the disclaimer appears, for example, in original claim 15.

In (6a) a method for the synthesis of isoeburnamonine is disclosed. The intermediate 12c-ethyl-1,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-cyclopent[1,2]indolizino[8,7-b]indol-3(2H)-one [compounds 7 and 8 of (6a)] is disclaimed from original as well as amended claim 26.

Compounds possessing analgesic properties are provided in (7a). The compounds listed in (7) are disclaimed from original claim 26. However, as a consequence of the amendment explained in item 1.3 above, 5,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12-decahydro-6H-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluorine, 3-methoxy-5,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12-decahydro-6H-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluorine, and 6-methyl-5,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12-decahydro-6H-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluorene have been deleted from the proviso of claim 26 (page 75; lines 8-11 and 16-18 of A), because formula IC does not any longer cover said compounds.

In (8a) the effect of two α_2 antagonists, namely yohimbine and efaroxan, on the plasma glucose and insulin levels in diabetic rats is studied. The structures of yohimbine and efaroxan are shown in annex 2 for the Examiner's convenience. As can be seen in annex 2, yohimbine and efaroxan differ structurally from the compounds of the present invention.

1.6

In (9) the pharmacological antagonism of four α_2 antagonists, namely atipamezole, idazoxan, tolazoline, and yohimbine, is studied. In addition to yohimbine, also the structures of atipamezole, idazoxan, and tolazoline are shown in annex 2 for the Examiner's convenience. As can be seen in annex 2, atipamezole, idazoxan, and tolazoline differ structurally from the compounds of the present invention.

In (10) the treatment of erectile dysfunction with yohimbine already mentioned above is discussed.

1.7

Independent claims 1, 15, 23, 26, 29, and 30 have been amended as outlined above. The amended claims are believed to be novel over the cited prior art.

3. Formal points

3.1 a)

The definitions of various substituents in amended claim 1 have been inserted also in claims 15, 23, 26, 29, and 30.

3.1 b)

The amendments made have reduced the number of disclaimers as well as the number of disclaimed compounds in the remaining disclaimers.

3.2

The proviso of original claim 1 as well as proviso b of original claim 15 is directed to the content of (1) as already mentioned in item 1.1 above.

The compound 1,2,3,4,5,10b-hexahydro-10-thia-3a-aza-cyclopenta[a]fluorine is disclaimed from original claim 15 because of (5) as already mentioned in item 1.5 above.

The compounds 13-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13,13b,13c-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene and 1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13,13b,13c-dodecahydro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]phenanthrene are disclaimed from original claims 23 and 26, respectively, because of (3) as already mentioned in item 1.3 above.

The compounds methyl-3-ethyl-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]cyclopent[a]indolizine-2-carboxylate and methyl-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]cyclopent[a]indolizine-2-carboxylate are disclaimed from original claim 26 because of (4) as already mentioned in item 1.4 above.

Unfortunately, the Applicant has not been able at the moment to trace the reasons of the existence of the other provisos. This is because the person who performed the novelty search and drafted the application is currently on maternity leave. An extensive investigation of the novelty search in order to reveal the reasons of the existence of the other provisos is not possible at the moment.

3.4

The description has been brought into accordance with the amended claims. Each amendment made to the description or the claims has been indicated in red colour in the enclosed papers marked "Amendments April 1, 2004".

Lastly, a summary of the amendments made to the description and the claims is given below.

The description has been amended as follows:

- A quotation of (5a) has been added (page 2 of A).
- The description has been brought into accordance with the amended claims (pages 5-10 and 12-16 of A).
- The compounds not any longer covered by the claims have been deleted from the examples (page 52 of A).

No claims have been deleted and no new claims have been added. The claims have been amended as follows:

- Claim 1 has been amended by deleting certain radicals in the definitions of the substituents R5 and R6 as well as certain types of rings formed by the substituents R4 and R5 rendering the original proviso redundant and by inserting a proviso directed to 1,2,3,4,5,10b-hexahydro-10-thia-3a-aza-cyclopenta[a]fluorine. Support for the proviso appears, for example, in original claim 15.
- Claim 2 has not been amended.
- Claim 3 has been amended by deleting features not any longer covered by parent claims 1-2.
- Claims 4-6 have not been amended.
- Claim 7 has been amended by deleting compounds not any longer covered by parent claims 1-5.
- Claims 8-14 have not been amended.
- Claim 15 has been amended by inserting the definitions of various substituents in amended claim 1 and by deleting original proviso b and renumbering original proviso c accordingly.
- Claims 16-21 have not been amended.
- Claim 22 has been amended by deleting compounds not any longer covered by parent claims 15-21.
- Claim 23 has been amended by inserting the definitions of various substituents in amended claim 1 and by deleting from proviso b a compound not any longer covered by formula IB.
- Claims 24-25 have not been amended.
- Claim 26 has been amended by inserting the definitions of various substituents in amended claim 1, by deleting the value 0 in the definition of r, and by deleting from the proviso compounds not any longer covered by formula IC.

- Claim 27 has been amended by deleting a feature not any longer covered by parent claim 26.
- Claim 28 has been amended by deleting compounds not any longer covered by parent claims 26-27.
- Claim 29 has been amended by correcting a clerical error in the definition of Z and by inserting the definitions of various substituents in amended claim 1.
- Claim 30 has been amended by inserting the definitions of various substituents in amended claim 1 and by deleting from the proviso compounds not any longer covered by formula IE.
- Claim 31 has not been amended.
- Claim 32 has been amended by inserting compounds. Support for the amendment appears, for example, in original claims 22 and 28.
- Claims 33-35 have not been amended.

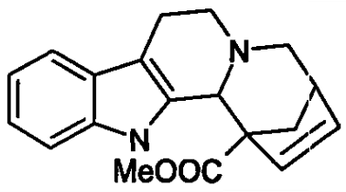
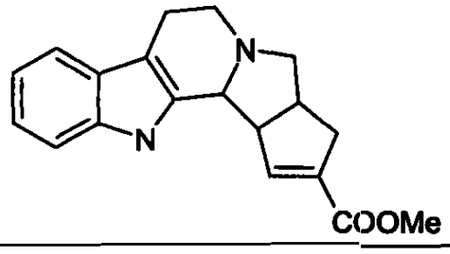
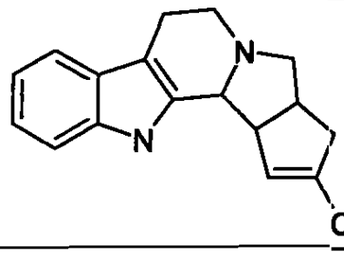
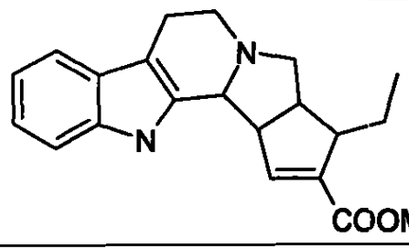
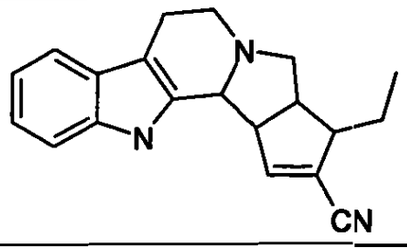
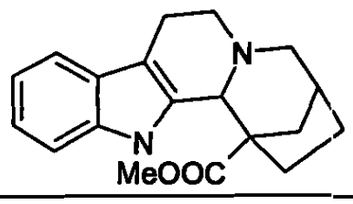
Yours sincerely,

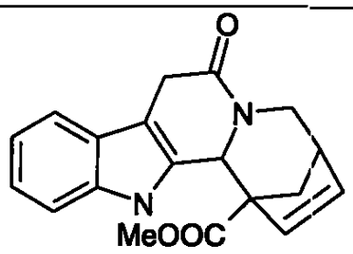
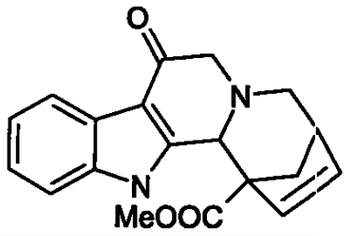
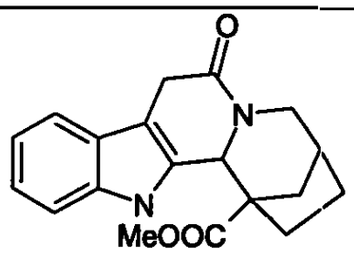
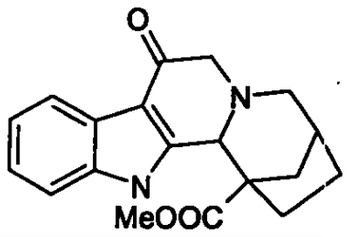
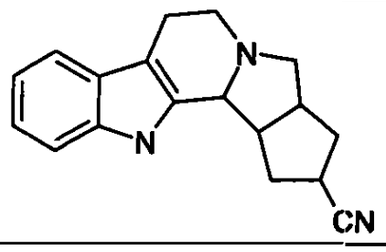
Marcus Gustafsson

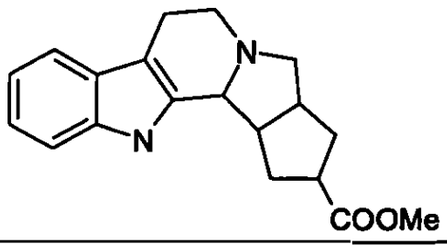
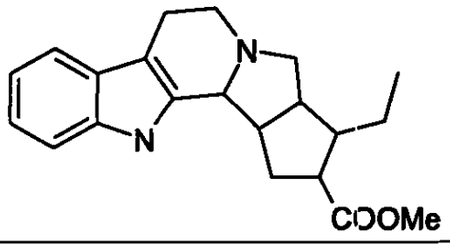
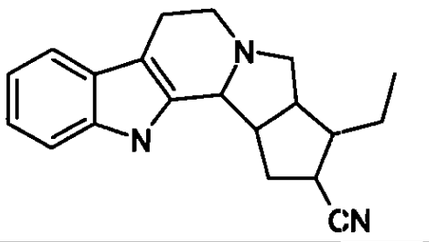
Orion Corporation
ORION PHARMA
Legal Affairs and Intellectual Property Rights

Enclosures:
1. Annex 1 [The Structures of the Compounds of (4)]
2. Annex 2 [The Structures of the Alpha2 Antagonists of (8a), (9), and (10)]
3. (7a) [Pogosyan, S. A., Terzyan, A. G., Tatevosyan, G. T., Partev, D. Z., and Vlasenko, E. V. *Armyanskii Khimicheskii Zhurnal, 31* (1978) 260.] (with courier mail only)
4. Replacement pages 2-22 and 51-73 (with courier mail only)
5. New pages 74-79 (with courier mail only)
6. Papers marked "Amendments April 1, 2004" indicating in red colour each amendment made to the description or the claims (with courier mail only)

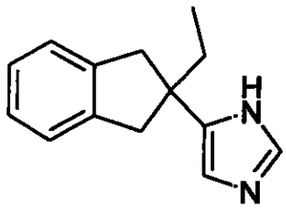
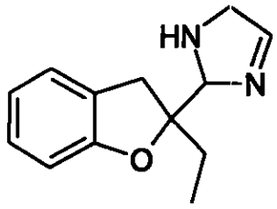
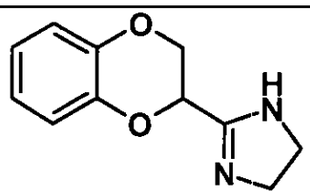
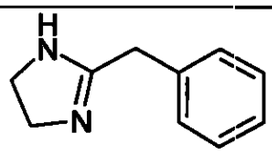
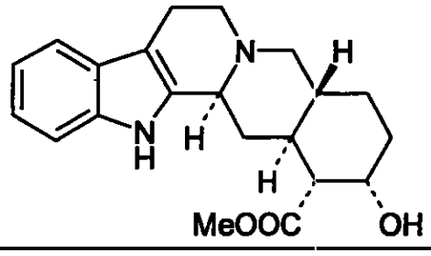
THE STRUCTURES OF THE COMPOUNDS OF (4)

Compound of example	Structure	Chemical name
1		
2, 3		
4		
5		
6		
7, 14		

Compound of example	Structure	Chemical name
8	 or 	
9	 or 	
10		

Compound of example	Structure	Chemical name
11		methyl-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]cyclopent[a]indolizine-2-carboxylate
12		methyl-3-ethyl-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahydro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]cyclopent[a]indolizine-2-carboxylate
13		

THE STRUCTURES OF THE ALPHA2 ANTAGONISTS OF (8a), (9), and (10)

Compound	Structure	Reference
Atipamezole		1
Efaroxan		2
Idazoxan		1
Tolazoline		1
Yohimbine		1

References:
1. *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, 2001.
2. www.sdk.co.jp/shodex/english/dc040529.htm

COMPUESTOS POLICÍCLICOS COMO POTENTES ANTAGONISTAS DEL ADRENO-RECEPTOR ALFA-2

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con derivados de arilquinolizina farmacológicamente activos y compuestos relacionados y con sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, así como también, con las composiciones farmacéuticas que los contienen y con su utilización como antagonistas alfa-2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Se conocen bien en la técnica algunos compuestos que exhiben una actividad alfa adrenérgica. En general también se sabe si se acepta en la técnica que aquellos compuestos se pueden utilizar para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y condiciones del sistema periférico y el sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés).

Los receptores alfa adrenérgicos se pueden dividir en una base farmacológica en adreno-receptores alfa-1 y alfa-2 ambos a su vez se pueden dividir en subtipos. En seres humanos se han

descubierto tres subtipos codificados genéticamente, a saber adreno-receptores alfa-2A, alfa-2B y alfa-2C. Por consiguiente, los adreno-receptores alfa-2 en seres humanos se han subdividido en tres subtipos farmacológicos conocido como adreno-receptores alfa-2A , alfa-2B y alfa-2C. En roedores y en algunos otros mamíferos, se conoce un cuarto subtipo definido farmacológicamente, alfa-2D, y corresponde a los adreno-receptores alfa-2A definidos genéticamente.

Los subtipos de adreno-receptor alfa-2 tienen distintas distribuciones de tejido y desempeños funcionales. Por ejemplo, mientras que los adreno-receptores alfa-2A se expresan ampliamente en diversos tejidos, los adreno-receptores alfa-2C se concentran en el CNS, y parecen desempeñar una función en la modulación del comportamiento específico provocado por el CNS y las respuestas fisiológicas.

Ya se conocen los compuestos que no son específicos con cualquiera de los subtipos alfa-2 mencionados anteriormente, y los compuestos que son específicos para ciertos subtipos alfa-2. Por ejemplo, atipamezole es un antagonista alfa-2 no específico. Atipamezole se ha descrito en, por

ejemplo, EP-A-183 492 (véase la página 13, el compuesto XV) y Haapalinna, A. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **356** (1997) 570-582. La patente de los Estados Unidos No. 5,902,807 describe los compuestos que son antagonistas selectivos para el subtipo alfa-2C y se pueden utilizar en el tratamiento de una enfermedad mental, por ejemplo, el trastorno mental inducido por estrés. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, MK -912 y BAM-1303. Además, la WO-A-99 28300 expone derivados de imidazol sustituido que tienen una actividad similar a la agonista para los adreno-receptores alfa-2B o 2B/2C. Además, la WO 01/64645 se relaciona con derivados de quinolina útiles como antagonistas alfa-2, así como también, con agentes antagonista alfa-2C selectivos. Las exposiciones de todos los documentos citados anteriormente en este párrafo se incorporan como referencia en la presente.

En la literatura se han descrito diversos derivados de arilquinolizina y compuestos relacionados, algunos de los cuales poseen valiosos efectos farmacéuticos. Por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 4,806,545 y 4,044,012 describen indolc[2,4-α]quinolizidina 1,1-

disustituidas útiles como agentes vasodilatadores y antihipóxicos. Además, los derivados de arilquinolizina sustituida, descritos por ejemplo en la patente de los Estados Unidos No. 4,686,226 que poseen actividad antagónica del adreno-receptor alfa-2 son útiles por ejemplo como agentes antidepresivos, antihipertensivo o antidiabéticos o inhibidores de la agregación de plaquetas. Además, la patente de los Estados Unidos No. 3,492,303 se relaciona con indolo[2,3-α]quinolizidinas útiles como deprimentes del sistema nervioso central. La modelación molecular de los blancos para la síntesis de los ligandos selectivos alfa-1A y alfa-2 se expone en Griffinth, R. et al., *J. Comput.-Aided Mol. Design* 13 (1999) 69-78.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Un objetivo de la presente invención es proporcionar antagonistas adicionales de los adreno-receptores alfa-2 que se puedan utilizar para el tratamiento de enfermedades o condiciones del sistema periférico o nervioso central en donde se indica que son útiles los antagonistas alfa-2. Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos adicionales para ser

utilizados como agentes antagonista alfa-2 en el tratamiento de mamíferos, entre los que se incluyen seres humanos y animales.

La invención también proporciona compuestos útiles como agentes antagonista alfa-2C selectivos para el tratamiento de diversos trastornos o condiciones del sistema nervioso central en donde se indica que son útiles los antagonistas alfa-2C.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las Figuras 1a y 1b muestran los resultados a partir de dos pruebas de actividad locomotora por separado en donde la actividad locomotora de ratones se probó después de las inyecciones de vehículo o anfetamina (amph, por sus siglas en inglés) (4 micromol/kg). Los ratones se trataron previamente (20 minutos antes de la anfetamina) ya sea con el vehículo, el subtipo de atipamezole del antagonista alfa-2 no selectivo (1 micromol/kg) o los antagonistas alfa-2C, el compuesto K (3 micromol/kg) (Figura a) o el compuesto L (3 micromol/kg) (Figura b). *p<0.05, **p<0.01 y ***p<0.001 en comparación con el grupo de vehículo + amph (prueba ANOVA + LSD de 1 paso).

La Figura 2 muestra la sedación inducida

255
256

por el agonista alfa-2 (medida como la inhibición locomotora) en los ratones. El atipamezole del antagonista alfa-2 no selectivo (Ati, por sus siglas en inglés) antagonizó con los efectos sedantes del agonista no selectivo del subtipo alfa-2, dexmedetomidina (Dex; 50 nmol/kg s.c.), mientras que los antagonistas alfa-2C selectivos no tuvieron efectos significativos. (veh = vehículo). (***p<0.001, en comparación con Dex + vehículo).

La Figura 3 muestra el efecto del compuesto K de los antagonistas selectivos de alfa-2C (3 micromol/kg) y el compuesto L (3 micromol/kg), el atipamezole del antagonista no selectivo (10 micromol/kg) y los antidepresivos de referencia desipramina (10 micromol/kg) y fluoxetina (10 micromol/kg) en la prueba de nado forzado en ratas. Todos los compuestos, con excepción de atipamezole, aumentaron la actividad (***p<0.001, en comparación con el vehículo).

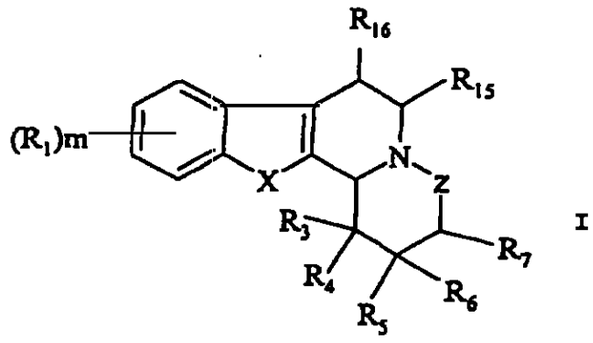
Las Figuras 4a y 4b muestra el efecto de los compuestos K y L sobre el reflejo por sobresalto y su inhibición prepulso en ratas. (Veh = vehículo). Asteriscos como en la Figura 1; las comparaciones se realizaron entre PCP (fenciclidina) + vehículo y PCP + los compuestos K y L.

257

Las Figuras 5a y 5b muestran el efecto del atipamezole del antagonista no selectivo (ati) sobre el reflejo por sobresalto y su inhibición prepulso en ratas en presencia de fenciclidina (PCP, por sus siglas en inglés); (veh = vehículo). Asteriscos como en la Figura 1, en comparación con el grupo de vehículo + PCP.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Una modalidad de la presente invención cubre el uso de los compuestos de fórmula I,



I

en donde,

X es CR_2R_2', O, S o NR_2;

Z es $-CHR_8-(CH_2)n-$ o un enlace simple;

R_1 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono o di(C_1-C_6)alquilamino o carboxilo;

R_2 y R_2' son independientemente H, hidroxi o

(C_1-C_6)alquilo o R_2 y R_2' forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un grupo carbonilo;

R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH_2, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o uno de R_3 o R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos;

R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo,

hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sustituido con 1 a 3 sustituyentes R_9 cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-

C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6) alquilo o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se une y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido;

R_7 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_8 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o, únicamente cuando n es 0, R_7 y R_8 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R_{10} cada uno independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-

C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_{15} es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo o carboxilo;

R_{16} es H o (C_1-C_6)alquilo;

R_7 y R_8 están unidos a los átomos en el anillo de carbono, que son adyacentes;

m es 0 a 2; y

n es 0 ó 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, con la condición, de que el compuesto no sea 1,2,3,4,4,10b-hexahidro-10-tia-3a-aza-ciclopenta[a]fluoreno, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones en donde se indica que son eficaces los antagonistas alfa-2.

262

En un subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, X es NR_2.

En otro subgrupo posible de los compuestos de fórmula I, m es 0, n es 0, R_2 es H, R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO- o (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo, R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)alcoxi, R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo y R_7 es H, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

En otro subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, R_3 es H o (C_1-C_6)alquilo y R_4 es hidroxi o hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

En otro subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de seis miembros condensados.

En otro subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos del anillo a los cuales están unidos o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se está unido y el átomo en el anillo

al cual R_7 está unidc.

En un subgrupo posible adicional de los compuestos de la fórmula I, el compuesto es 1α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-cctahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, (1β-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, (1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol o 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ, 13cα-decahidro-2H-6a, 13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-1-ona.

En otro subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, X es CR_2R_2'.

En un subgrupo posible adicional de los compuestos de la fórmula I, X es S.

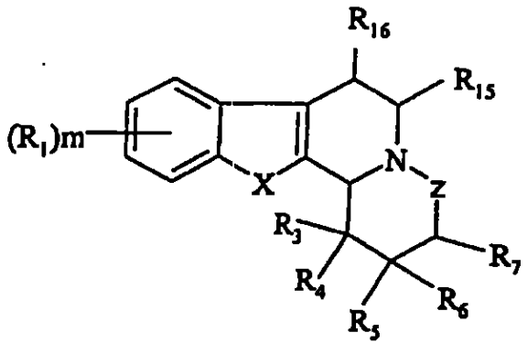
Todavía en otro subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, X es O.

Cuando X es O, un subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, incluye R_5 y R_6 según se define en la descripción del uso de los compuestos de la fórmula I, anterior.

Otro subgrupo posible de los compuestos de la fórmula I, cuandc X es O es donde R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, $(C_1-$

C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo y R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo.

Otra modalidad de la invención proporciona los compuestos novedosos de la fórmula IA:



IA

en donde,

X es CR_2R_2', O o S;

Z, R_1, R_2, R_2', R_3-R_{10}, R_{15} y R_{16}, m y n son como se definen en la reivindicación 1, o una sal

farmacéuticamente aceptable o éster de los mismo, con las condiciones de que:

a) cuando X sea O, m sea 0 y n sea 0, entonces R_3-R_8 no son todos simultáneamente hidrógeno;

b) el compuesto no sea 1,2,3,4,5,10b-hexahidro-10-tia-3a-aza-ciclopenta[a]fluoreno; 1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluoreno; 1-(1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-etanona o metiléster del ácido 1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-carboxílico; por ejemplo,

en donde X es CR_2R_2'; o

en donde X es O; o

en donde X es S; o

en donde R_3 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO- o (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo y R_4 es H, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo; o

en donde R_3 es hidroxi, hidroxi(C_1-C_6)alquilo o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo y R_4 es (C_1-C_6)alquilo; o

en donde R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están

unidos, un anillo carboxíclico saturado de seis miembros condensados; o

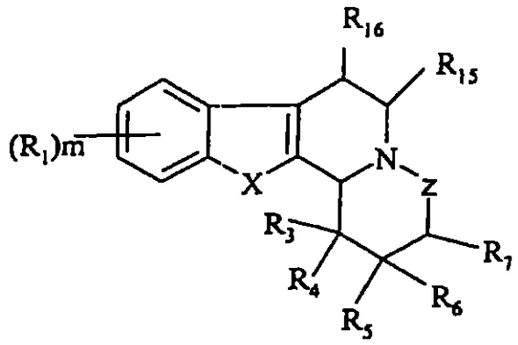
en donde el compuesto es 1α-metil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, (1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (-)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (+)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, 1α-Isopropil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-ol, 1α-etil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-ol, (1α-etil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, 1-metil-1α,3,4,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (1-Hidroximetil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il]-metanol, 1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (-)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (+)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-

267

benzo[α]fluoreno, etiléster del ácido 1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-carboxílico, 1-Etoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (-)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (+)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, metiléster del ácido 1α-etil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno-1-carboxílico, 1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (-)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (+)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (1α-etil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, 1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ilmetiléster del ácido acético o (1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindeno[2,1-α]quinolizin-1-il)-metanol.

268

Otra modalidad de la invención proporciona compuestos novedosos de la fórmula IB:



IB

en donde, X es NR_2;

R_2 es (C_1-C_6)alquilo;

Z, R_1, R_3-R_{13}, R_{15}, R_{16}, m y n son como se define en la reivindicación 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable y éster de los mismos, con las condiciones, de que:

a) cuando m sea 0 o R_1 sea metoxi y R_4 sea H o etilo, entonces R_2 no es metoxi-CO;

b) el compuesto no sea 12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina; 1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina; 2,3-dietil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina; 12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-ol; 2-(1-etil-

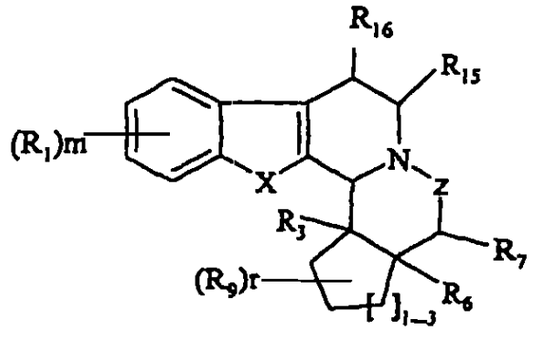
269

12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-il)-etanol; 11-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolinizino[8,7-*b*]indolo; (11-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-il)-metanol; (1,11-dietil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-il)-metanol o metiléster del ácido 3-(1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-il)-propionico; por ejemplo

en donde R_3 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo y R_4 es H, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo; o

en donde el compuesto es 1α-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol o 1α-etil-12-etil-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*] quinolizin-1-ol.

Otra modalidad de la invención proporciona compuestos novedosos de la fórmula IC:



IC

270

en donde,

X es NR_2;

R_2 es H;

Z es $-CHR_8-(CH_2)n-$ o un enlace simple;

n es 0;

R_1, R_3, R_6-R_9, R_{15}, R_{16} y m son como se definen en la reivindicación 1;

r es 0 hasta 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable y éster de los mismos, con las condiciones de que el compuesto no sea 10-metil-5,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12-decahidro-6H-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluoreno; metiléster del ácido 3-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13,13b,13c-dodecahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantreno-4-carboxílico; metil-3-etil-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahidro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]ciclopent[*a*]indolizina-2-carboxilato; metil-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahidro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]ciclopent[*a*]indolizina-2-carboxilato o 12c-etil-1,3a,4,6,7,12b,12c-octahidro-ciclopent[1,2]indolizino[8,7-*b*]indol-3(2H)-ona; por ejemplo

en donde r es 1 y R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo; o

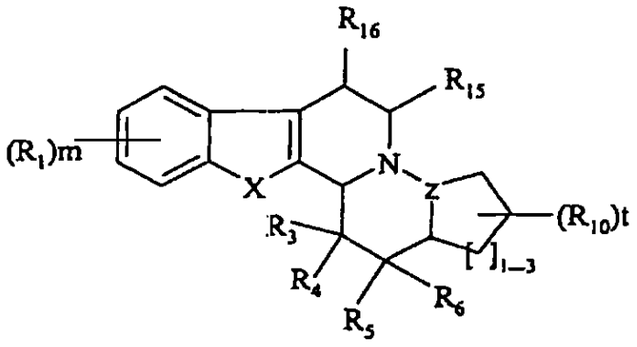
en donde el compuesto es

3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-13cα-decahidro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantren-1-ona,

1,2,3,4,5,6,7,8,13,13b-decahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantreno,

1α,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantren-1-iléster del ácido acético o 1β,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantren-1-iléster del ácido acético.

Otra modalidad de la invención proporciona compuestos novedosos de la fórmula ID:



ID

en donde,

X es NR_2;

R_2 es H;

Z es $-CHR-(CH_2)n-$;

n es 0;

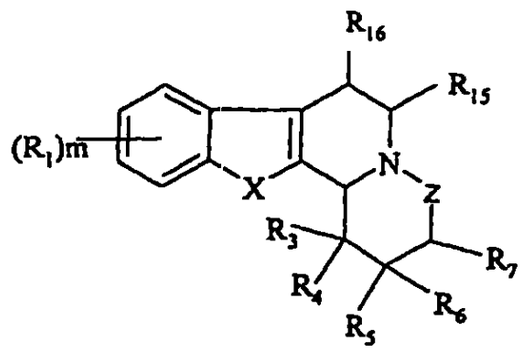
R_1, R_3-R_{10} R_{15}, R_{16} y m son como se definen en

la reivindicación 1;

t es 0 hasta 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable y éster de los mismos, con las condiciones de que el compuesto no sea 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-α]fenantreno; 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahidro-4b,11-diaza-indeno [2,1-α]fenantreno; 9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-α]fenantreno o metiléster del ácido 1-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-α]fenantren-2-carboxílico.

Otra modalidad de la invención proporciona compuestos novedosos de la fórmula IE:



IE

en donde,

X es NR_2;

R_2 es H;

Z, R_1, R_3-R_{10}, R_{15}, R_{16} y m son como se definen en la reivindicación 1; n es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable y éster de los mismos, con la condición, de que el compuesto no sea 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-2,3-dietil-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol; 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-2-ilmetiléster del ácido acético; 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-2-[(fenilmetoxi)metilo] o 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-4-etil-2-[(fenilmetoxi)metilo]; por ejemplo en donde el compuesto es 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol.

Otra modalidad de la invención proporciona los compuestos novedosos que son 2β-metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizina, 2α-metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizina, 1α-etil-2α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol, 1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol, (-)-1α-

isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, (+)-1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, 1β-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina, (1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, (1α-*n*-propil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-butan-2-ol, 1-(1,2α,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-1-ol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-propan-2-ol, 1-*s*-butil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, 1-ciclohexil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, 9-fluoro-1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, (1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, (-)-(1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, (+)-(1α-metil-

1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, (1α-etil-1,4,6,7,12,12bβ-hexahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 3β,4α-dimetil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina, (1,2α,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol, (1,2a,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol, (2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-metanol, (2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-metanol, etiléster del ácido (1α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-a]quinolizin-1-ilmetoxi)-acetico, 1-(2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-etanona, 1-(2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-etanol, 2-(2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol, 2-(3-etil-1,2α,3α,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-

α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol, (3-etil-2-metil-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 3-etil-1,2-dimetil-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina, 1,2-dimetil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1β-ol, (1-etil-2-metil-1β,2β,3β,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-3-il)-metanol, metiléster del ácido 1-β-hidroximetil-1-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina-6β-carboxilico, 5,6,7,7β,8,9,10,11,11aβ,11bα-decahidro-12-oxa-6a-aza-indeno[1,2-α]fluoreno, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bβ,13cβ,-decahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]fenantreno, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bα,13cβ-decahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]fenantreno, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-13cβ-ol, (-)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-13cβ-ol, (+)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-13cβ-ol, (2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-

indeno[1,2-c]fenantrenil)-13cβ-metanol o 5,6,7,7a,11,11b,12-decahidro-6a,12-diaza-indeno[1,2,*a*]fluoren-11a-ol.

Los términos empleados en la presente tienen los siguientes significados:

El término "halo" o "halógeno", en el sentido en el que se emplean en la presente como tales o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "carboxilo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a un grupo -COOH.

El término "oxo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a un grupo = O.

El término "(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena de carbono recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de (C_1-C_6)alquilo incluyen, de manera enunciativa: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, y lo semejante.

El término "(C_2-C_6)alquenilo", en el sentido en el que se emplea en la presente como tal o como

parte de otro grupo, se refiere a un radical de cadena recta o ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, y que contiene un doble enlace o dobles enlaces.

El término "(C_3-C_7)cicloalquilo", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturados que conteniendo de 3 a 7 átomos de carbonos. Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, de manera enunciativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y lo semejante.

El término "(C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplea en la presente se refiere a un grupo (C_3-C_7)cicloalquilo, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente.

El término "arilo", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo aromático monocíclico o bicíclico que contiene de 6 a 12 átomos del carbono. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, de manera enunciativa, fenilo, naftilo, y lo semejante.

El término "aril(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo arilo, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente.

El término "ariloxi", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo arilo, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo -O-.

El término "aril(C_1-C6)alcoxi", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo arilo, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alcoxi, según se define en la presente.

El término "ariloxi(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a un grupo ariloxi, según define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente.

El término "aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplea en la

presente, se refiere a un grupo aril(C_1-C_6)alcoxi, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente.

El término "hidroxi", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -OH.

El término "hidroxi(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo hidroxi, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente.

Los ejemplos representativos de hidroxi (C_1-C_6)alquilo incluyen, de manera enunciativa: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo, 1-metil-1-hidroxipropilo, y lo semejante.

El término "halo(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a uno o más átomos de halógeno, según se define en la presente, anexos a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente. Los ejemplos

representativos de halo(C_1-C_6)alquilo, incluyen de manera enunciativa; fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, 3-bromopropilo, y lo semejante.

El término "amino", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo $-NH_2$.

El término "amino(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a un grupo amino, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente. Los ejemplos representativos de amino (C_1-C_6)alquilo incluyen de manera enunciativa: aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-aminopropilo, 4-aminobutilo, 1-metil-1-aminoetilo, y lo semejante.

El término "mono, o di(C_1-C_6)alquilamino", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a uno o dos grupos (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente, anexos a la entidad molecular original a través de un grupo amino, según se define en la presente.

Los ejemplos representativos de mono o

di(C_1-C_6 alquilamino incluyen, de manera enunciativa: metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, y lo semejante.

El término "mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a un grupo mono o di(C_1-C_6)alquilamino, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente. Los ejemplos representativos de mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo incluyen de manera enunciativa, *N*,*N*-dimetilaminometilo, *N*,*N*-dietilaminometilo, *N*-metilaminoetilo, *N*-metilaminopropilo, *N*-etil-*N*-metilaminometilo, y lo semejante.

El término "(C_1-C_6)alcoxi", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través del un grupo -O-. Los ejemplos representativos de (C_1-C_6)alcoxi incluyen, de manera enunciativa: metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *ter*-butoxi, y lo semejante.

El término "(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo (C_1-C_6)alcoxi, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente. Los ejemplos representativos de (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo incluyen de manera enunciativa: metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3,3-dimetoxipropilo, 2,4-dimetoxibutilo y lo semejante.

El término "hidroxi(C_1-C_6)alcoxi", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidroxi, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alcoxi, según se define en la presente.

El término "hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a un grupo hidroxi(C_1-C_6)alcoxi, según se define en la presente, anexo a la entidad molecular original a través de un grupo (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente.

El término "carbamoilo", en el sentido en el que se emplean en la presente como tal o como

parte de otro grupo, se refiere a un grupo $-CONH_2$.

El término "mono o di(C_1-C_6)-alquilcarbamoilo", en el sentido en el que se emplea en la presente, se refiere a uno o dos grupos (C_1-C_6)alquilo, según se define en la presente, anexos a la entidad molecular original a través de un grupo -HNCO- o -NCO-. Los ejemplos representativos de mono o di(C_1-C_6)-alquilcarbamoilo incluyen de manera enunciativa: *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*-propilcarbamoilo, *N*,*N*-dimetilcarbamoilo, *N*,*N*-dietilcarbamoilo y lc semejante.

Los compuestos de la fórmula I y IA, IB, IC, ID e IE, así como también las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de los mismos, se denominan en lo sucesivo como los compuestos de la invención, a menos que se indique de otra manera.

La invención incluye dentro de su alcance todos los estereoisómeros posibles de los compuestos, incluyendo los isómeros geométricos, por ejemplo, los isómeros *Z* y *E* (*cis* y *trans*-isómeros), y los isómeros ópticos, por ejemplo, diastómeros y enantiómeros. Además, la invención incluye en su alcance ambos isómeros individuales y cualesquiera mezclas de los mismos, por ejemplo, mezclas

racémicas. Los isómeros individuales se pueden obtener utilizando las formas isoméricas correspondientes del material de partida o se pueden separar después de la preparación del compuesto final de acuerdo con los métodos de separación convencionales. Para la separación de isómeros ópticos, por ejemplc, enantiómeros, a partir de la mezcla de los mismos, se pueden utilizar los métodos de resolución convencionales, por ejemplo, cristalización fraccional.

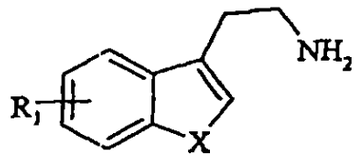
Las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, las sales de adición de ácido con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos son bien conocidas en el campo de los productos farmacéuticos. Ejemplos no limitantes de estas sales incluyen cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos y ascorbatos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables, cuando sea lo adecuado, se pueden preparar mediante métodos conocidos utilizando ácidos farmacéuticamente aceptables que sean convencionales en el campo de los productos farmacéuticos y que mantengan las propiedades farmacológicas de la forma libre. Los ejemplos no limitantes de aquellos éteres incluyen

286
285

ésteres de alcoholes alifáticos o aromáticos, por ejemplo, metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, *sec*-butil y *ter*-butil ésteres.

Los compuestos de la invención se pueden preparar análogamente o de acuerdo con los métodos conocidos en la literatura utilizando materiales de partida adecuados. Los materiales de partida de las fórmulas II, III y IV están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante una variedad de rutas sintéticas conocidas en la literatura.

Por ejemplo, los materiales de partida utilizados son las arilalquilaminas de la fórmula (II)



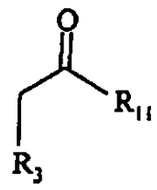
(II)

en donde R_1 es como se define anteriormente y X es NH, O, CH_2 o S.

Cuando X es O, las aminas de la fórmula (II) se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el proceso expuesto en la especificación de patente

de los Estados Unidos No. 4,710 504. Cuando X es CH_2, los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar según se describe en *J. Med. Chem.* 10 (1967) 856-859. Cuando X es S, los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar mediante la descarboxilación de la 3-(tianaften-3-il)-L-alanina correspondiente.

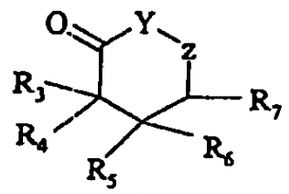
Otros materiales de partida utilizados son los compuestos de fórmula (III)



(III)

en donde R_3 es como se definió anteriormente y R_{11} es OH o halógeno.

Además, los materiales de partida utilizados son compuestos de la fórmula (IV)

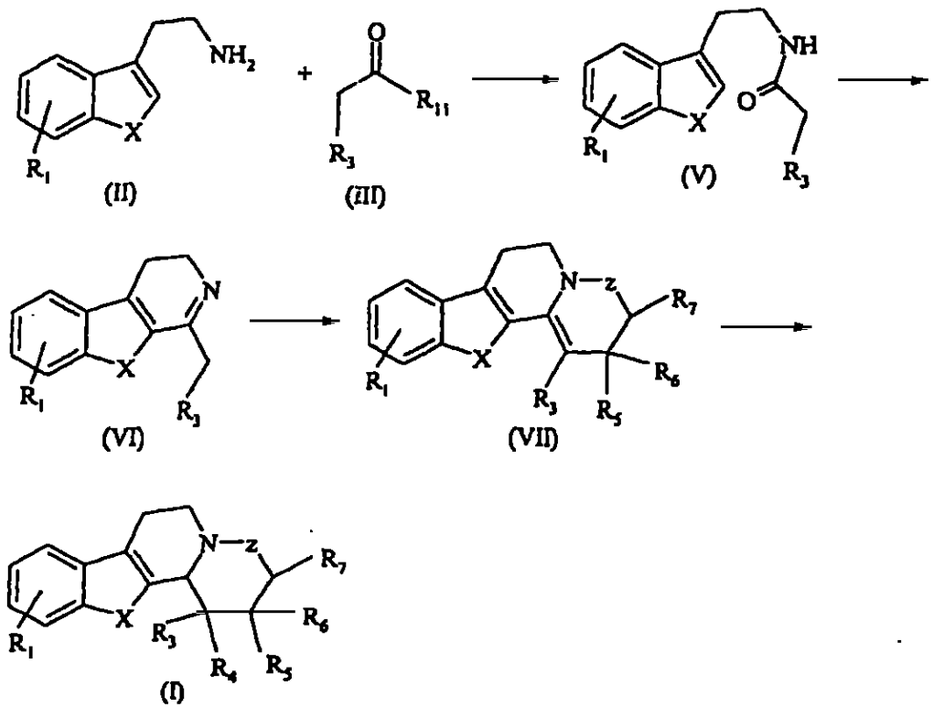


(IV)

en donde R_3-R_7 y Z son como se definieron anteriormente e Y es O o NH. Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en *Tetrahedron* **33** (1977) 1803-1808. Análogamente, se pueden utilizar los cloruros ácidos correspondientes en lugar de las lactonas (Y=O). Cuando R_3 y R_5 forman un anillo, los compuestos de la fórmula (IV) se obtienen mediante la reducción parcial de sus anhídridos correspondientes.

En general, los compuestos de la fórmula (I), en donde X es NH, O o S, se pueden preparar por ejemplo, análogamente o de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1:

Esquema 1



en donde R_1, R_3-R_7 y Z son como se definieron anteriormente.

De acuerdo con la ruta de reacción del esquema I, la alquilación de las aminas (II) con los compuestos de la fórmula (III) proporciona las amidas (V) que se convierten en las enaminas (VII) *vía* las beta carbolinas (V) mediante una reacción Bischler-Napieralski seguida por la formación de un anillo D al permitir que los compuestos de la fórmula (VI) reaccionen con los 1,3-dihaloalcanos bajo condiciones básicas según se describe en *Gazz.*

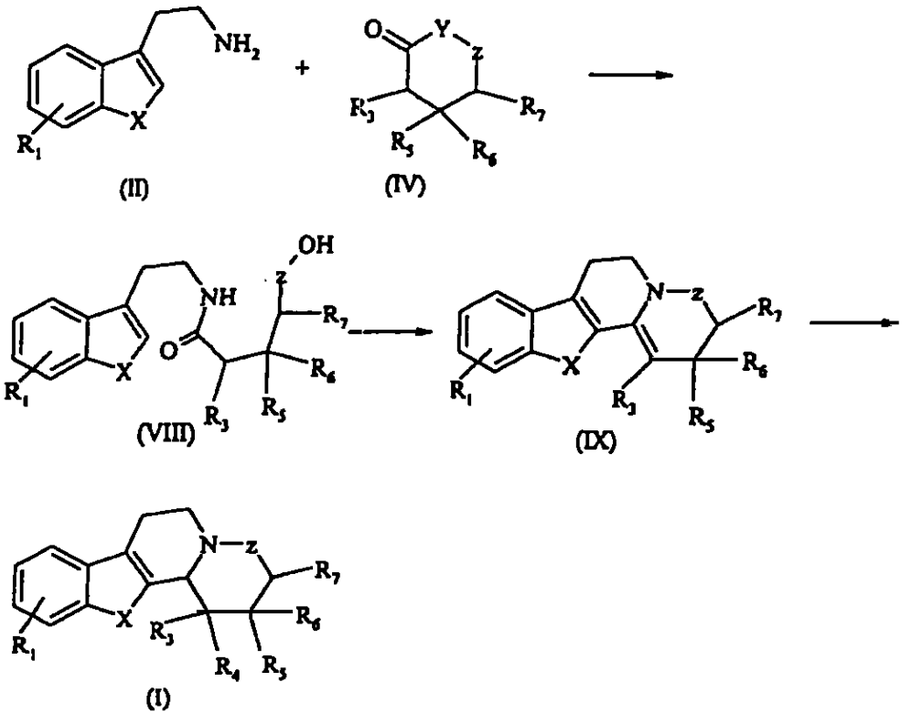
Chim. Ital. 111 (1981) 257-267. En el último paso, se obtienen los compuestos de la fórmula (I)

1) mediante la oxidación de las enaminas (VII) utilizando yoduro de potasio, yoduro y aire o

2) mediante la reacción de las enaminas (VII) con formaldehído en presencia de una base Hunig a 60°C.

Otra ruta por preparar los compuestos de fórmula (I), en donde X es N_2, O, CH_2 o S, se ilustra en el esquema 2

Esquema 2

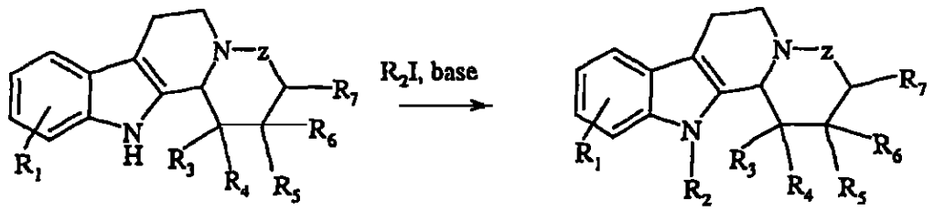


en donde X es N_2, O, CH_2 o S, R_1-R_7 y Z son como se definieron anteriormente.

En el esquema 2 las arilalquilaminas de la fórmula (II), en donde X es NH, O, CH_2, o S, se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula (IV), o el clorurc ácido correspondiente, para proporcionar las amidas (VIII) según se describe en *Tetrahedron* **33** (1977) 1803-1808. La ciclización Bischler-Napieralski de los intermediarios (VIII) conduce a las enaminas (IX) que se convierten en los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I), en donde X es NH, se pueden alquilar con los alquilhaluros en presencia de una base adecuada a temperatura ambiente (*Heterocycles* 27 (1988) 1179-1190) de acuerdo con el siguiente esquema 3:

Esquema 3



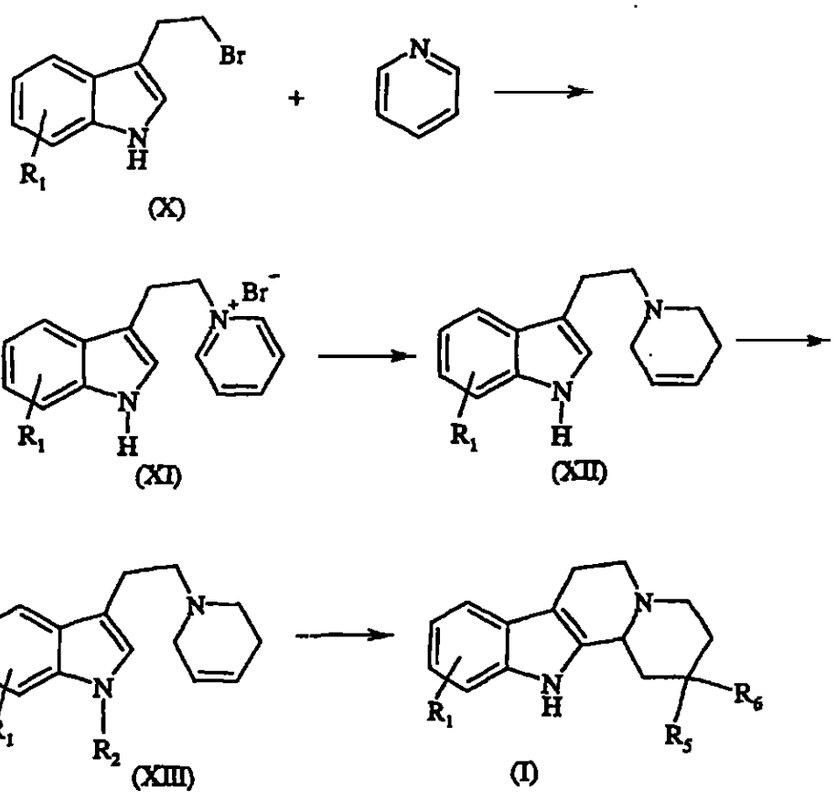
(I) (I)

en donde R_1-R_7 y Z son como se definieron anteriormente.

292

Un método adicional para preparar los compuestos de la fórmula (I) se ilustra en el esquema 4:

Esquema 4



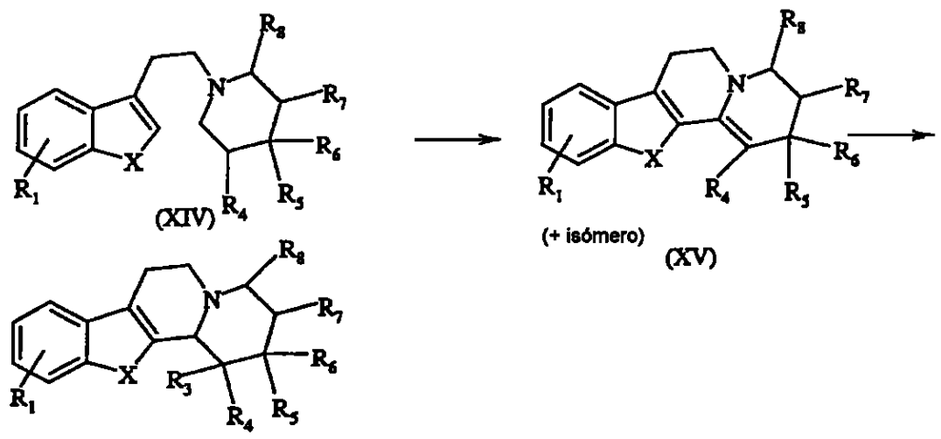
en que donde R_2 es que BOC y R_1, R_5 y R_6 son como se definieron anteriormente.

En el esquema 4, la piridina se alquila con bromuros de triptofilo (X) para proporcionar las sales de piridinio (XI) cuya reducción parcial proporciona los compuestos de fórmula (XII). La

protección de los compuestos de la fórmula (XII) utilizando di-*t*-butildicarbonato bajo condiciones básicas proporciona los compuestos de la fórmula (XIII). La reacción Polonovski-Potier de los intermedios obtenidos y su ciclización utilizando MeOH/HCl proporciona los compuestos de fórmula (I).

Un proceso adicional para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en donde X es O, S o NH, R_1 y R_3-R_5 son como se definieron anteriormente, se muestra en el siguiente esquema 5:

Esquema 5

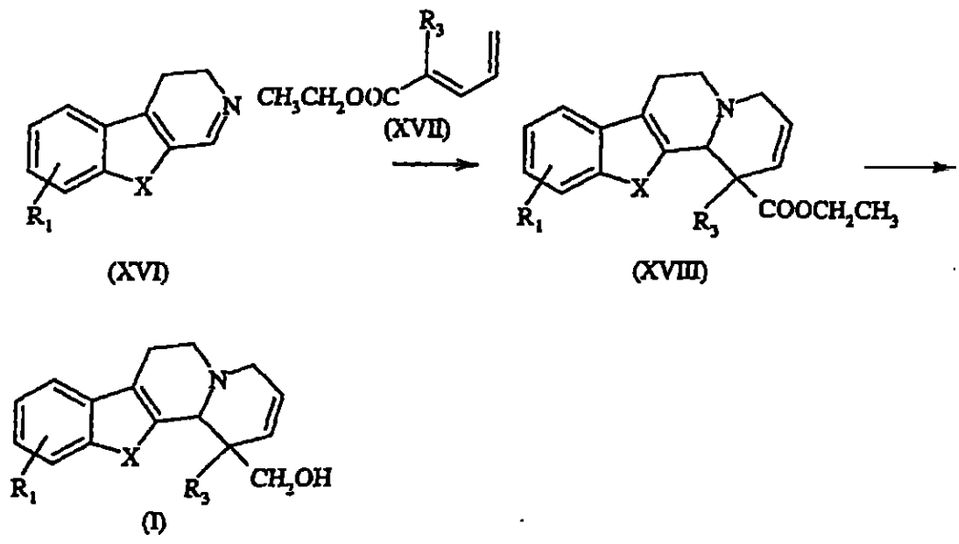


En el esquema 5 la ciclización oxidativa del derivado (XIV) con acetato mercúrico de acuerdo con el método descrito en *Heterocycles* **32** (1991) 489-497 proporciona la enamina (XV). Este

intermedio se puede oxidar o se puede tratar con formaldehído como en el esquema 1 o se puede reducir con borohidruro de sodio para proporcionar loas compuestos de la fórmula (I).

Un método adicional para preparar los compuestos de la fórmula (I), en donde R_6 y R_7 forman un enlace, se ilustra en esquema 6:

Esquema 6:



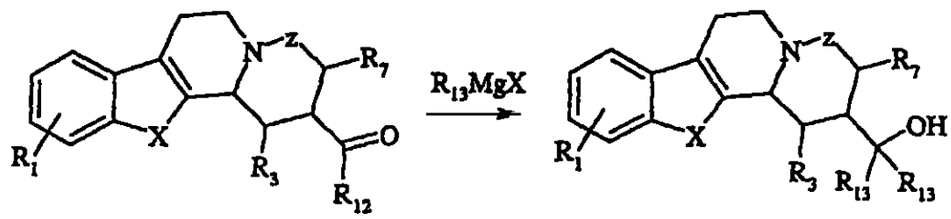
en donde X es NH y R_3 es alquilo inferior.

Al aplicar el método descrito en *J Org. Chem.* **52** (1987) 353-356, la reacción hetero-Diels-Alder de 3,4-dihidro-β-carbolina (XVI) con dienoéster (XVII), preparado mediante la reacción Wittig según se describe en *Can. J. Chem.* **65** (1987)

670-682, proporciona los compuestos de la fórmula (XVIII), que luego se reducen a los alcoholes de la fórmula (I).

Un método adicional para preparar los compuestos de la fórmula (I) se ilustra en esquema 7.

Esquema 7



(XIX) (I)

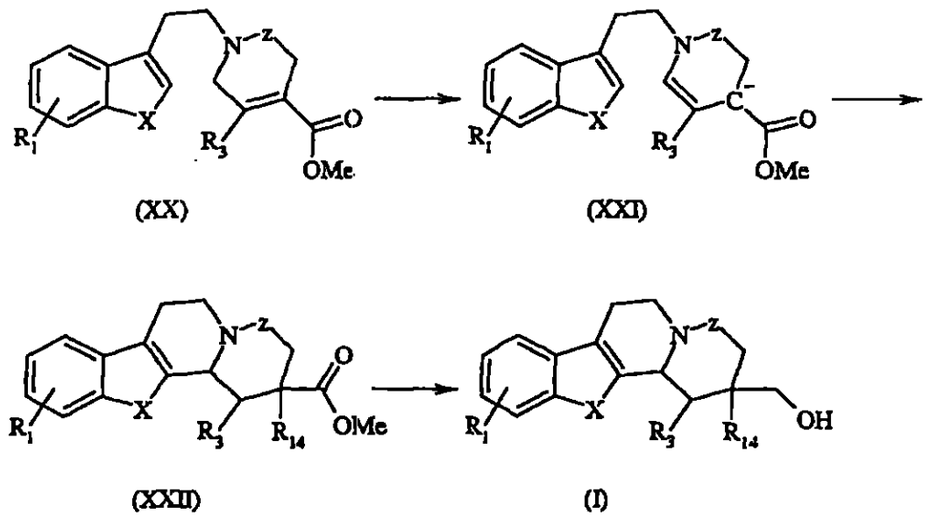
en donde X, R_1, R_3, R_7 y z son como se definieron anteriormente. R_{12} puede ser H u OCH_3 y R_{13} puede ser un grupo alquilo o arilo.

En esquema 7, los compuestos de la fórmula (XIX), cuando R_{12} es H, se preparan, según se describe en *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1995) 2317-2318, y los compuestos de la fórmula (XIX), cuando R_{12} es OCH_3, se preparan según se describe en *J. Chem. Soc. (C)* (1971) 736-743. Los compuestos de la fórmula (XIX) se hacen reaccionar con reactivos Grignard para proporcionar los compuestos de fórmula (I). Cuando R_{12} en la fórmula (XIX) es H, el otro

grupo R_{13} en la fórmula (I) también es H.

En el esquema 8 se muestra un método novedoso para preparar ciertos compuestos de fórmula (I).

Esquema 8



en donde X, R_1, R_3 y z son como se definieron anteriormente. R_{14} es un grupo alquilo inferior.

En el esquema 8 la tetrahidropiridina (XX), preparada de acuerdo con el método descrito en *J. Chem. Soc. (C)* (1971) 736-743, se desprotona con una base fuerte para proporcionar el anión (XXI). Este anión se alquila y posteriormente se cicliza con ácido para proporcionar los compuestos de la fórmula (XXII). La reducción de (XXII) con $LiAlH_4$ luego

produce los compuestos de la fórmula (I).

La resolución de los compuestos racémicos de la fórmula (I) se puede realizar, por ejemplo, al convertir los compuestos de la fórmula (I) en su mezcla de sal de diastereoisómeros mediante la reacción con ácido ópticamente activo tal como por ejemplo, ácido D-tartárico, ácido dibenzoil-D-tartárico, etc., y mediante la separación de los diastereoisómeros mediante cristalización.

Es evidente par alguien con experiencia que, en las reacciones anteriores, cualquier material de partida o intermediario se puede proteger, si es necesario, de una forma bien conocida en el campo químico. Cualquier funcionalidad protegida, posteriormente se desprotege de una forma habitual.

Se debe observar que las rutas sintéticas descritas anteriormente pretenden ilustrar la preparación de los compuestos de la invención y la preparación no pretende limitarse a las mismas, es decir, también son posibles otros métodos sintéticos que están dentro del conocimiento general de alguien con experiencia.

Los compuestos de la invención se pueden convertir, si se desea, en su forma de sal o éster

farmacéuticamente aceptable utilizando métodos bien conocidos en la técnica.

La presente invención se explicará con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos se presentan únicamente para fines de ilustración y no limitan el alcance de la invención definida en las reivindicaciones.

EJEMPLO 1

1-Propil-4,9-dihidro-3H-β-carbolina

Se disolvieron 8.00 g (50.0 mmol) de triptamina en 150 ml de acetato de etilo y se agregaron lentamente 4.80 ml (52.0 mmol) de ácido *n*-butírico. Después de reposar durante 4 horas a 0°C, la mezcla de reacción se filtró para proporcionar 12.30 g (49.5 mmol) de butirato de triptamina, que se fundió. El fundido luego se calentó a 200°C se mantuvo durante 30 minutos a esta temperatura. El agua formada se retiró utilizando un aparato Dean-Stark. El fundido después del enfriamiento se mezcló con 120 ml de tolueno, se agregaron 23.5 ml (257.7 mmol) de oxicloruro de fósforo recién destilado y la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 4 horas. La solución se evaporó al vacío y el aceite oscuro se mezcló con solución al 20% de ácido

acético (3 x 50 ml). El sólido se extrajo por filtración y la solución acuosa se hizo alcalina con hidróxido de amonio al 25% bajo enfriamiento y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el agente de secado se extrajo por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 95:5).

NMR: 1.00 (t, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 7.00-7.62 (m, 4H), 8.94 (br s, 1H).

MS: 212 (28%), 211 (12%), 197 (25%), 184 (100%), 169 (13%).

EJEMPLO 2

1-Isobutil-4,9-dihidro-3H-β-carbolina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó ácido isovalérico en lugar de ácido *n*-butírico.

NMR: 0.98 (d, 6H), 2.16 (m, 1H), 2.54 (d, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 7.00-7.62 (m, 4H), 8.60 (br s, 1H).

MS: 226 (16%), 211 (18%), 184 (100%), 169

(13%).

EJEMPLO 3

1-Butil-4,9-dihidro-3H-β-carbolina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó ácido n-valérico en lugar de ácido *n*-butírico.

NMR: 1.00 (t, 3H), 7.00-7.62 (m, 4H), 8.64 (br s, 1H).

MS: 226 (18%), 211 (18%), 184 (100%), 169 (14%).

EJEMPLO 4

1-(2-Metil-butil)-4,9-dihidro-3H-β-carbolina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó ácido 3-metilvalérico en lugar de ácido *n*-butírico.

NMR: 0.84 (t, 3H), 0.87 (d, 3H), 7.05-7.60 (m, 4H), 12.2 (br s, 1H).

MS: 240 (9%), 225 (10%), 211 (10%), 185 (13%), 184 (100%), 183 (14%), 155 (24%).

EJEMPLO 5

1-Ciclohexilmetil-4,9-dihidro-3H-β-carbolina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1,

con la excepción de que se utilizó ácido ciclohexilacético en lugar de ácido *n*-butírico.

NMR: 1.0-1.9 (m, 11H), 2.56 (d, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 7.14-7.63 (m, 4H), 8.55 (br s, 1H).

MS: 266 (8%), 185 (15%), 184 (100%), 183 (12%), 155 (17%).

EJEMPLO 6

1β-Isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-*a*]quinolizina

Se disolvieron 2.56 g (11.5 mmol) de 4,9-dihidro-1-isobutil-3-*H*-pirido[3,4-*b*]indol (ejemplo 2), 2 ml de *N*-etildiisopropilamina, y 1.35 ml (13.8 mmol) de 1-bromo-3-cloropropano en 50 ml de acetonitrilo. La mezcla se llevó a reflujo bajo argón durante 8 horas. Después de la evaporación del solvente, se agregaron 20 ml de metanol y 1.3 g (34.5 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se agregaron entonces 20 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el agente de secado se extrajo por filtración y el filtrado se evaporó para

proporcionar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 95: 5).

NMR: 1.02 (br s, 6H), 7.11 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.85 (br s, 1H).

MS: 267 (100%), 253 (20%), 197 (35%), 170 (30%), 169 (30%).

EJEMPLO 7

2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-*α*]quinolizin-1-il)-butan-2-ol

A una solución de 190 mg (0.7 mmol) de 1-(12,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-il)-etanona (*Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 719-722) en 5 ml de diclorometano a -60°C se agregaron a 0.11 ml (0.8 mmol) de bromuro de etilmagnesio (1.0 Ad). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a esta temperatura y durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se agregó agua (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el agente de secado se extrajo por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto

del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 95:5).

NMR: 0.97 (t, 3H), 1.30 (s, 3H), 4.69 (br s, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H), 8.36 (br s, 1H).

MS: 297 (100%), 281 (30%), 269 (35%), 225 (28%), 197 (45%), 170 (35%), 169 (34%).

EJEMPLO 8

2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-propan-2-ol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 7, con la excepción de que se utilizó bromuro de metilmagnesio (exceso) en lugar de bromuro de etilmagnesio.

NMR: 1.37 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 4.73 (br s, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H), 8.18 (br s, 1H).

MS: 283 (100%), 267 (42%), 225 (33%), 197 (60%), 170 (50%), 169 (50%).

EJEMPLO 9

1α-Isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol

(Compuesto A)

Se disolvieron 5.13 g (23.0 mmol) de 4,9-

dihidro-1-isobutil-3-*H*-pirido[3,4-*b*]indol, 4 ml de *N*-etildiisopropilamina, y 2.7 ml (27.6 mmol) de 1-bromo-3-cloropropano en 100 ml de acetonitrilo. La mezcla se llevó a reflujo bajo argón durante 8 horas. La solución oscura se concentró a un aceite, que luego se trató con hidróxido de sodio al 20%. Después de 10 minutos de agitación, la solución se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el agente de secado se extrajo por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar la enamina correspondiente, que se disolvió en 100 ml de acetonitrilo. Se agregaron 7.0 g (27.6 mmol) de yodo y 4.6 g (27.6 mmol) de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se agitó en la oscuridad bajo aire durante 3 horas. Después de la evaporación del solvente, se agregaron 50 ml de metanol y, con enfriamiento, 2.6 g (69 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se agregaron entonces 20 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el agente de secado se extrajo por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto

del título, que se purificó mediante cromatografía en columna gel de sílice, diclorometano/metanol, 95:5).

NMR: 0.47 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 3.48 (br s, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H), 8.92 (br s, 1H).

MS: 284 (14%), 239 (13%), 171 (100%), 170 (16%), 169 (33%).

EJEMPLO 10

1α-Etil-2α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol

(Compuesto B)

Se repitió el procedimiento del ejemplo 9, con la excepción de que se utilizó 4,9-dihidro-1-propil-3-H-pirido[3,4-*b*]indol en lugar de 4,9-dihidro-1-isobutil-3-H-pirido[3,4-*b*]indol y se utilizó 1,3-dibromobutano en lugar de 1-bromo-3-cloropropano.

NMR: 0.69 (t, 3H), 1.00 (d, 3H), 3.20 (br s, 1H), 7.00-7.60 (m, 4H), 9.04 (br s, 1H).

MS: 284 (5%), 267 (15%), 225 (100%), 210 (15%), 195 (15%), 182 (72%), 171 (41%), 170 (22%), 169 (32%).

305
306

EJEMPLO 11

9-Fluoro-1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 9, con la excepción de que se utilizó 6-flúor-1-isobutil-4,9-dihidro-3*H*-pirido[3,4-*b*]indol (preparado a partir de 5-fluorotriptamina según se describe en el ejemplo 2) en lugar de 4,9-dihidro-1-isobutil-3*H*-pirido[3,4-*b*]indol.

NMR: 0.45 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 3.32 (s, 1H), 6.8-7.25 (m, 3H), 8.94 (br s, 1H).

MS: 302 (26%), 203 (13%), 189 (100%), 161 (26%).

EJEMPLO 12

1-*s*-Butil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol (mezcla de isómeros) (Compuesto C)

Se repitió el procedimiento del ejemplo 9, con la excepción de que se utilizó 1-(2-metilbutil)-4,9-dihidro-3*H*-pirido[3,4-*b*]indol en lugar de 4,9-dihidro-1-isobutil-3*H*-pirido[3,4-*b*]indol.

NMR: 0.48 (d, 3H, isómero mayor), 0.69 (t, 3H, isómero menor), 0.82 (t, 3H, isómero mayor), 0.92 (d, 3H, isómero menor), 3.30 (s, 1H), 7.0-7.5

(m, 4H), 8.88 (br s, 1H, isómero menor), 8.93 (br s, 1H, isómero mayor).

MS: 298 (23%), 172 (24%), 171 (100%), 170 (15%), 169 (23%), 143 (29%).

EJEMPLO 13

1-Ciclohexil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 9, con la excepción de que se utilizó 1-ciclohexilmetil-4,9-dihidro-3*H*-pirido[3,4-*b*]indol en lugar de 4,9-dihidro-1-isobutil-3*H*-pirido[3,4-*b*]indol.

NMR: 3.35 (br s, 1H), 7.02-7.55 (m, 4H), 8.98 (br s, 1H).

MS: 324 (21%), 172 (12%), 171 (100%), 170 (10%), 169 (15%), 143 (22%).

EJEMPLO 14

(1α-Isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-il)-metanol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 9, con excepción de que en lugar de la oxidación utilizando yodo y yoduro de potasio, la enamina obtenida se trató con formaldehído acuso al 40% y la

mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y el solvente se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el agente de secado se extrajo por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 98:2).

NMR: 0.58 (br s, 3H), 0.82 (d, 3H), 3.07 (br s, 1H), 3.62 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H), 9.41 (br s, 1H).

MS: 298 (100%), 297 (55%), 281 (60%), 170 (75%), 169 (52%).

EJEMPLO 15

(1α-n-Propil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-*α*]quinolizin-1-il)-metanol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 14, con la excepción de que se utilizó 4,9-dihidro-1-butil-3-*H*-pirido[3,4-*b*]indol en lugar de 4,9-dihidro-1-isobutil-3-*H*-pirido[3,4-*b*]indol.

NMR: 0.81 (t, 3H), 3.34 (br s, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H), 10.07 (br s, 1H).

MS: 298 (100%), 297 (65%), 281 (67%), 170 (75%), 169 (52%).

EJEMPLO 16

(1α-Metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-*α*]quinolizin-1-il)-metanol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 14, con la excepción de que se utilizó 1-etil-4,9-dihidro-3*H*-pirido[3,4-*b*]indol en lugar de 4,9-dihidro-1-isobutil-3*H*-pirido [3,4-*b*]indol.

NMR: 0.91 (s, 3H), 3.37 (br s, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 7.0-7.6 (m, 4H), 9.78 (br s, 1H).

MS: 270 (97%), 269 (100%), 253 (53%), 197 (48%), 170 (68%), 169 (62%).

EJEMPLO 17

(1α-Etil-1,4,6,7,12,12bβ-hexahidroindolo[2,3-*α*]quinolizin-1-il)-metanol

Una mezcla de 0.34 g (2.0 mmol) de 3,4-dihidro-β-carbolina y 0.39 g (2.5 mmol) de 2-etilpenta-2,4-dienoato de etilo en 5 ml de clorobenceno se llevó a reflujo durante 16 horas. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a

310
310

cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 99:1) para proporcionar el intermediario de éster. Este producto se redujo de la forma usual con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano seco para proporcionar el compuesto del título.

NMR: 0.82 (t, 3H), 3.69 (d, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.90 (d, 1H), 5.42 (ddd, 1H), 5.97 (ddd, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H), 10.02 (br s, 1H).

MS: 282 (31%), 171 (14%), 170 (100%), 169 (52%).

EJEMPLO 18

2β-Metoxi-1,2,3, 4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina y

2α-Metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina

(Compuesto D)

Se disolvieron 1.16 g (14.7 mmol) de piridina y 3.0 g (13.4 mmol) de bromuro de triptófilo en 15 ml de dietiléter seco. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 60°C hasta la evaporación completa del solvente. La mezcla luego se calentó a 100°C durante 2 horas para proporcionar la sal de bromuro de piridinio correspondiente.

Esta se disolvió en 100 ml de metanol y se agregaron 1.52 g (40.1 mmol) de borohidruro de sodio en porciones con enfriamiento. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, seguida por la adición de 20 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el agente de secado se extrajo por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en 100 ml de diclorometano seco y se agregaron 2.91 g (13.3 mmol) de dicarbonato de di-t-butilo y 0.149 g (1.2 mmol) de 4-(dimetilamino)piridina. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo argón. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 98:2). El aceite viscoso obtenido se disolvió en 40 ml de diclorometano y se agregaron 2.54 g (13.3 mmol) de *m*CPBA. La solución se agitó durante 2 horas a 0°C, después de lo cual el solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 98:2) para proporcionar el Boc N_b-óxido.

A una solución agitada de 0.59 g (1.7 mmol)

de Boc N_b-oxide en 15 ml de diclorometano a 0°C se agregaron lentamente 3.0 ml de anhídrido trifluoroacético. El baño de enfriamiento se retiró y la agitación se continuó durante 2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual el solvente se evaporó. Se agregó metanol saturado con gas de cloruro de hidrógeno (20 ml) y la mezcla se llevó a reflujo durante 2 horas. El trabajo alcalino y la purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 98:2) proporcionaron dos éteres.

2β-Metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina:

NMR: 1.54 (ddd, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.38 (dddd, 1H), 3.43 (s, 3H), 7.00-7.50 (m, 4H), 7.77 (br s, 1H).

MS: 256 (100%), 255 (86%), 255 (59%), 197 (35%), 169 (30%).

2α-Metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina:

NMR: 3.41 (s, 3H), 3.67 (br s, 1H), 3.68 (br d, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H), 7.72 (br s, 1H).

MS: 256 (100%), 255 (75%), 255 (70%), 223 (45%), 197 (40%), 170 (45%), 169 (65%).

EJEMPLO 19

1-(1,2α,3,4,6,7,12,12bα-Octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-1-ol

A una solución de 0.086 g (0.3 mmol) de 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-carbaldehído (*J; Chem. Soc. Chem. Commun.* **22** (1995) 2317-2318) en 2 ml de diclorometano a -60°C se agregaron 0.22 ml (1.7 mmol) de bromuro de etilmagnesio 1M. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas bajo argón. El trabajo con hidróxido de sodio acuoso, seguido por la extracción con diclorometano, y la purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 98:2) proporcionaron el compuesto del título.

NMR: 1.02 (t, 3H), 1.93 (br d, 1H), 2.30 (br d, 1H), 6.80-7.40 (m, 4H).

MS: 284 (95%), 283 (100%), 225 (80%), 169 (36%).

EJEMPLO 20

(1,2α,3,4,6,7,12,12bα-Octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol

A una solución de 88 mg (0.31 mmol) de

metiléster del ácido 1,2α,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]-quinolizin-2-carboxílico en 3 ml de tetrahidrofurano seco se agregó gota a gota 1 ml (3.0 mmol) de una solución de cloruro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano). La solución resultante luego se llevó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla luego se trabajó como en el ejemplo 7 para proporcionar el alcohol crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 95:5) para proporcionar el compuesto del título.

NMR: 1.20 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 3.28 (br d, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H).

MS: 284 (86%), 283 (65%), 225 (100%).

EJEMPLO 21

(1, 2α,3,4,6,7,12,12bβ-Octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol

Como en el ejemplo 20, se llevaron a reflujo durante 90 minutos 64 mg (0.23 mmol) de metiléster del ácido 1,2α,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]-quinolizin-2-carboxílico en 3 ml de tetrahidrofurano seco y 0.7 ml (2.1 mmol) de una solución de cloruro de metilmagnesio (3 M en

tetrahidrofurano). El trabajo como en lo anterior proporcionó, después de la cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 90:10), el compuesto del título.

NMR: 1.17 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 4.57 (br s, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H), 8.65 (br s, 1H).

MS: 284 (58%), 283 (53%), 225 (100%).

EJEMPLO 22

(2α-Etil-1,2,3,4,5,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-il)-metanol

A una solución agitada de 0.36 g (3.6 mmol) de diisopropilamina en 4 ml de tetrahidrofurano seco a -50°C se agregaron 2.0 ml (3.6 mmol) de n-butilitio (1.8 M en hexanos). La mezcla se dejó calentar hasta -30°C (15 minutos), después de lo cual se enfrió a -70°C. A esta temperatura, se agregaron 0.64 g (3.6 mmol) de hexametilfosforamida. La agitación se continuó durante 30 minutos a esta temperatura, después de lo cual se agregaron 0.42 g (1.48 mmol) de 1-[2-(3-indolil)etil]-1,2,5,6-tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo en 7 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 20 minutos a -70°C, la mezcla se dejó calentar hasta -40°C (15 minutos). A esta temperatura, se

agregaron 0.3 g (3.5 mmol) de yoduro de etilo y la agitación se continuó durante 1 hora. El baño de enfriamiento luego se retiró y, después de 15 minutos adicionales, la mezcla se inactivó con amoniaco al 5%. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. El secado sobre sulfato de sodio, la filtración y la evaporación del solvente proporcionaron la enamina cruda, que se disolvió en 50 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno y la solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se trató con carbonato ácido de sodio acuoso. Después de los procedimientos de extracción normales (diclorometano), el solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo, que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 98:2) para proporcionar el éster intermediario, metiléster del ácido 2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-carboxílico. Este compuesto luego se trató con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano seco en la forma habitual para proporcionar, después de la cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 95:5), el

alcohol del título.

NMR: 0.90 (t, 3H), 3.29 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.52 (br d, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H).

MS: 284 (100%), 283 (98%), 253 (33%), 197 (37%), 170 (33%), 169 (40%), 156 (34%).

EJEMPLO 23

(2α-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-metanol

Una solución de 51 mg (0.16 mmol) del intermediario de éster obtenido en el ejemplo 22 (metiléster del ácido 2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-carboxílico) en 4 ml de ácido trifluoroacético se llevó a reflujo bajo argón durante 16 horas. El ácido se evaporó y el residuo se trató con carbonato ácido de sodio acuoso. Después los procedimientos de extracción normales (diclorometano) se obtuvo una mezcla cruda (20:80) de los dos diastómeros, metiléster del ácido 2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-carboxílico y metiléster del ácido 2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-carboxílico. El último isómero se separó mediante cromatografía en columna (gel de

sílice, diclorometano/metanol, 99:1) y luego se redujo de la manera habitual con hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano seco. La purificación como anteriormente luego proporcionó el alcohol del título.

NMR: 0.87 (t, 3H), 3.51 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H).

MS: 284 (95%), 283 (100%), 253 (30%), 197 (30%), 170 (17%), 169 (23%), 156 (19%).

EJEMPLO 24

1-(2α-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-etanona y 2-(2α-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol

Como en el ejemplo 20, se llevaron a reflujo durante la noche 230 mg (0.74 mmol) del intermediario de éster obtenido en el ejemplo 22 (metiléster del ácido 2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-carboxílico) en tetrahidrofurano seco (9 ml) y 3.7 ml (11.1 mmol) de cloruro de metilmagnesio (3M en tetrahidrofurano). El trabajo usual proporcionó, después la

cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 98:2-95:5), una mezcla de dos compuestos 5:1.

1-(2α-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-etanona:

NMR: 0.82 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.44 (br d, 1H), 7.05-7.50 (m, 4H), 8.05 (br s, 1H).

MS: 296 (83%), 295 (62%), 253 (100%), 184 (95%).

2-(2α-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol:

NMR: 1.05 (t, 3H), 1.24 (s, 6H), 3.42 (br d, 1H), 7.05-7.50 (m, 4H), 7.88 (br s, 1H).

MS: 312 (48%), 311 (37%), 253 (100%).

EJEMPLO 25

1-(2α-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-etano

La cetona obtenida en la reacción anterior se redujo con borohidruro de sodio en metanol de la forma habitual para proporcionar el alcohol del título como una mezcla inseparable de diastómeros.

NMR: 0.95 (t, 3H, menor), 1.18 (t, 3H, mayor), 3.61 (q, 1H, menor), 3.67 (q, 1H, mayor).

MS: 298 (100%), 297 (64%), 253 (87%).

EJEMPLO 26

2,3,4,5,7,8,13,13b-Octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol

(Compuesto E)

A una solución de 0.20 g (1.2 mmol) de triptamina en 5.0 ml de xileno se agregaron 0.14 g (1.2 mmol) de ε-caprolactama. La mezcla se llevó a reflujo durante 7 horas. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disolvió en 5.0 ml de tolueno, se agregaron 0.65 ml de oxicloruro de fósforo recién destilado y la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 9 horas. La solución se evaporó al vacío y el residuo se mezcló con una solución de ácido acético al 20% (3 x 10 ml). El sólido se extrajo por filtración y la solución acuosa se hizo alcalina (pH 11) con hidróxido de amonio al 25% bajo enfriamiento y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). A las capas orgánicas combinadas se agregaron 6.0 ml de hidróxido de sodio 4 M y esta mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el

agente de secado se extrajo por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite, que se disolvió en 30 ml de metanol. A la solución enfriada se agregaron 0.2 g (5.6 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua lentamente y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el agente de secado se extrajo por filtración y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 95:5).

NMR: 4.03 (br d, 1H), 7.11-7.46 (m, 4H), 8.05 (br s, 1H).

MS: 240 (52%), 239 (100%), 198 (10%), 170 (24%).

EJEMPLO 27

1α-Etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol

A una solución de 0.05 g (0.1 mmoles) de 1α-etil-1β-hidroxi-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina y 0.05 g (0.9

mmoles) de KOH en 1.0 ml de acetona se agregaron 0.02 ml (0.3 mmoles) de yodometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó lentamente agua y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el agente de secado se extrajo por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 95:5).

NMR: 0.71 (t, 3H), 1.01 (m, 2H), 3.59 (br s, 1H), 3.72 (s, 3H), 7.00-7.50 (m, 4H).

MS: 284 (21%), 283 (100%), 185 (60%), 170 (10%).

EJEMPLO 28

1α-Etil-12-etil-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 27, con la excepción de que se utilizó yodoetano en lugar de yodometano.

NMR: 0.71 (t, 3H), 1.00 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 3.60 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 7.00-7.50 (m, 4H).

MS: 298 (29%), 297 (19%), 199 (100%), 171 (33%).

EJEMPLO 29

1α-Metil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzola] fluoren-1- ol

A una solución de 0.48 g (3.0 mmol) de 2-(3-benzo[b]furanil)etilamina en 5.0 ml de xileno se agregaron 0.34 g (3.0 mmol) de α-metil-δ-valerolactona. La mezcla se llevó a reflujo durante 7.5 horas. Después de la evaporación del solvente el residuo se disolvió en 6.0 ml de tolueno, se agregaron 0.72 ml de oxicloruro de fósforo recién destilado y la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 11 horas. La solución se evaporó al vacío y el aceite obtenido se mezcló con una solución de ácido acético al 20% (3 x 20 ml). El sólido se extrajo por filtración y la solución acuosa se hizo alcalina (pH 11) con hidróxido de amonio al 25% bajo enfriamiento y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). A las fases orgánicas combinadas se agregaron 12.5 ml de hidróxido de sodio 4 M y esta mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el agente de secado se extrajo por filtración y el filtrado se concentró

para proporcionar la enamina correspondiente, que se oxidó como se describió en el ejemplo 9.

NMR: 1.18 (s, 3H), 3.25 (br d, 1H), 7.10-7.50 (m, 4H).

MS: 257 (25%), 242 (10%), 172 (100%).

EJEMPLO 30

(1α-Metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 29, con excepción de que a la enamina formada, se agregó lentamente formaldehído acuoso al 40%. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 3.5 horas y el solvente se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el agente de secado se extrajo por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 98:2).

NMR: 0.89 (s, 3H), 3.40 (br s, 1H), 3.62 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 7.10-7.50 (m, 4H).

MS: 271 (69%), 270 (100%), 198 (45%), 171 (52%), 170 (60%).

325

EJEMPLO 31

1α-Isopropil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 9, con la excepción de que se utilizó 2-(3-benzo[b]furanil)etilamina en lugar de triptamina.

NMR: 1.00 (m, 6H), 7.25 (m, 2H), 7.44 (m, 2H).

MS: 285 (23%), 242 (10%), 198 (10%), 186 (23%), 172 (100%).

EJEMPLO 32

1α-Etil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-ol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 29, con la excepción de que se utilizó α-etil-δ-valerolactona en lugar de α-metil-δ-valerolactona.

NMR: 0.73 (t, 3H), 3.22 (br s, 1H), 7.00-7.30 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 2H).

MS: 271 (15%), 186 (18%), 173 (11%), 172 (100%), 170 (28%).

EJEMPLO 33

(1α-Etil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*α*]fluoren-1-il)-metanol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 30, con la excepción de que se utilizó α-etil-δ-valerolactona en lugar de α-metil-δ-valerolactona.

NMR: 0.62 (t, 3H), 3.48 (br s, 1H), 3.52 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 7.00-7.30 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 2H).

MS: 285 (56%), 284 (100%), 268 (19%), 198 (36%), 172 (20%), 171 (44%), 170 (54%).

EJEMPLO 34

5,6,7,7a,11,11b,12-Decahidro-6a,12-diaza-indeno[1,2-*α*] fluoren-11a-ol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 29, con la excepción de que en lugar de 2-(3-benzo[*b*]furanil)etilamina y α-metil-δ-valerolactona, se utilizaron triptamina y hexahidroisobenzofuran-1-ona.

NMR: 4.45 (br d, 1H), 7.00-7.60 (m, 4H), 9.11 (br s, 1H).

MS: 296 (8%), 143 (100%), 130 (81%).

EJEMPLO 35

1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13-Decahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantreno

A una solución de 0.356 g (1.26 mmol) de *N*-[2-(3-indolil)etil)]decahidroisoquinolina en 20 ml de etanol se agregó una solución de 1.6 g de acetato mercúrico y 1.88 g de sal disódica del ácido etilendiamintetra-acético dihidratada en 40 ml de agua y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 3 horas. La mezcla enfriada se hizo básica con amoniohidróxido diluido (pH 11) y luego se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se evaporó para proporcionar la enamina cruda (mezcla de regioisómeros), que se utilizó directamente en el siguiente paso (véase el ejemplo 36). La enamina pura se podría obtener mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol/trietilamina, 98:1:1).

EJEMPLO 36

2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-Decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-13cβ-ol

(Compuesto F)

Como en el ejemplo 9, 0.42 g (1.51 mmol) de la enamina cruda proveniente del ejemplo 35 se trató con 0.21 g de yoduro de potasio y 0.32 g de yodo en 30 ml de acetonitrilo. Después de la reducción con 0.29 g de borohidruro de sodio en 30 ml de metanol, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (silice, diclorometano/metanol, 99:1) para proporcionar el alcohol puro.

NMR: 3.18 (br s, 1H), 7.0-7.55 (m, 4H), 9.18 (br s, 1H).

MS: 296 (25%), 295 (10%), 185 (15%), 171 (100%).

EJEMPLO 37

(2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-Decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantrenil)-13cβ-metanol

Una solución de 150 mg (1.51 mmol) de la enamina pura anterior (proveniente del ejemplo 35), 2 ml de formaldehído acuoso al 36% y 0.2 ml de *N*-etildiisopropilamina en 10 ml de acetonitrilo se llevó a reflujo durante 3 horas. Después del

trabajo el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 98:2) para proporcionar el alcohol puro.

NMR: 3.29 (br s, 1H), 3.98 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H), 10.05 (br s, 1H).

MS: 310 (88%), 309 (100%), 293 (34%), 197 (67%), 184 (35%), 170 (90%), 169 (77%).

EJEMPLO 38

3β,4α-Dimetil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina

A una solución de 0.422 g (1.65 mmol) de *N*-[2'-(3'-indolil)etil)]-2,3-dimetilpiperidina en 25 ml de etanol se agregaron 2.1 g de acetato mercúrico y 2.46 g de sal disódica de ácido etilendiamintetracético dihidratada en 50 ml de agua y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 3 horas. La mezcla enfriada se hizo básica con amonio hidróxido diluido y luego se extrajo con diclorometano. El secado sobre sulfato de sodio, la filtración y la evaporación del solvente proporcionaron la enamina cruda, que se disolvió en 30 ml de metanol y se enfrió con un baño helado. Se agregaron unas cuantas gotas de ácido acético

seguidas por 0.322 g de borohidruro de sodio en porciones. Después de agitar durante 1.5 horas, la mezcla se trabajó de la forma habitual para proporcionar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol 98.5:1.5).

NMR: 0.89 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 3.76 (br d, 1H), 7.0-7.5 (m, 4H), 7.71 (br s, 1H).

MS: 254 (95%), 253 (100%), 239 (30%), 170 (31%), 169 (36%).

EJEMPLO 39

Etiléster del ácido (1α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ilmetoxi)-acético

Una solución de 0.02 g (0.07 mmol) de (1β-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol (*Gazz. Chim. Ital.* **111** (1981) 257-267) en *N,N*-dimetilformamida-tolueno (1 ml, 1:1) se agregó a 6.8 mg (0.28 mmol) de hidruro de sodio, lavado previamente con heptano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agregó gota a gota bromoacetato de etilo (0.009 ml, 0.084 mmol) en tolueno (1 ml). La

331

agitación se continuó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se agregó lentamente agua y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el agente de secado se extrajo por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 5:5).

NMR: 0.61 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.49 (s, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.30 (q, 2H), 4.55 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 10.64 (s, 1H).

MS: 370 (40%), 369 (30%), 283 (12%), 267 (100%), 197 (12%), 170 (12%), 169 (16%).

EJEMPLO 40

5,6,7,7aβ,8,9,10,11,11aβ,11bα-Decahidro-12-oxa-6a-aza-indeno[1,2-*α*]fluoreno

A una solución de 0.70 g (0.43 mmol) de 2-(3-benzo[*b*]furanil)etilamina en 30 ml de clorobenceno se agregaron 0.13 g (0.87 mmol) de anhídrido *cis*-1,2-ciclohexandicarboxílico. La mezcla se irradió en un horno de microondas (1000 W, T=130°C) durante 30 minutos. El clorobenceno se

remplazó por etanol (5 ml) y se agregaron 82.7 mg (2.18 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual se agregó agua y el producto se aisló de la forma habitual. Se agregó ácido trifluoroacético (0.12 ml, 1.53 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El trabajo alcalino (hidróxido de sodio 4 M), proporcionó el intermediario de amida, que se disolvió en dietiléter (15 ml), se agregó 0.1 g (2.63 mmol) de hidruro de litio-aluminio y la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 1.5 horas. Se agregó lentamente agua bajo enfriamiento. Después de los procedimientos normales de extracción, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 90:10).

NMR: 1.77 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 7.18-7.50 (m, 4H).

MS: 267 (46%), 266 (100%), 185 (52%), 170 (12%).

EJEMPLO 41

1-Metil-1α,3,4,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo [*a*]fluoreno

(Compuesto G)

Se repitió el procedimiento del ejemplo 26, con la excepción de que se utilizaron α-metil-δ-valerolactona y 2-(3-benzo[b]furanil)etilamina en lugar de ε-caprolactama y triptamina, respectivamente.

NMR: 0.88 (d, 3H), 3.34 (br s, 1H), 7.19-7.43 (m, 4H).

MS: 241 (40%), 240 (50%), 226 (100%), 198 (10%), 170 (68%), 170 (24%).

EJEMPLO 42

(1-Hidroximetil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-il]-metanol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 41, con la excepción de que se utilizó δ-valerolactona en lugar de α-metil-δ-valerolactona, y la enamina obtenida se trató con formaldehído como en el ejemplo 14.

NMR: 3.30 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.82 (s, 1H), 4.31 (d, 1H), 7.18-7.50 (m, 4H).

MS: 287 (56%), 286 (60%), 270 (40%), 256 (100%), 198 (34%), 172 (26%), 170 (54%).

EJEMPLO 43

1-Metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno

Una solución de 173.1 mg (0.64 mmol) del alcohol descrito en el ejemplo 30 en 5 ml de tetrahidrofurano se agregó a 153.0 mg (6.38 mmol) de hidruro de sodio, lavado previamente con heptano. La mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 1 hora seguido por la adición gota a gota de una solución de 0.04 ml (0.64 mmol) de yodometano en tetrahidrofurano (5 ml). La agitación se continuó durante 1 hora. Se agregó lentamente agua y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, el agente de secado se extrajo por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 90:10).

NMR: 0.74 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.36 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 7.20-7.52 (m, 4H).

MS: 285 (80%), 284 (100%), 270 (20%), 254

(98%), 198 (35%), 171 (82%), 170 (70%).

EJEMPLO 44

2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bβ,13cβ-Decahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]fenantreno y 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bα,13cβ-decahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]fenantreno

Se repitió el procedimiento del ejemplo 41, con la excepción de que se utilizó *cis*-octahidro-isocromen-1-ona en lugar de α-metil-δ-valerolactona. Los dos isómeros se separaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/heptano, 70:30).

2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bβ,13cβ-Decahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]fenantreno:

NMR: 3.28 (s, 1H), 7.17-7.53 (m, 4H).

MS: 281 (40%), 280 (100%), 238 (15%), 198 (12%), 170 (24%).

2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bα,13cβ-decahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]fenantreno:

NMR: 2.75 (d, 1H), 7.15-7.43 (m, 4H).

MS: 281 (38%), 280 (100%), 198 (16%), 170

(30%).

EJEMPLO 45

Etiléster del ácido 1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*α*]fluoreno-1-carboxílico

A una mezcla de 0.375 g (2.33 mmol) de 2-(3-benzo[*b*]furanil)etilamina y trietilamina (0.97 ml, 7.0 mmol) en diclorometano (3 ml) se agregaron 0.56 g (2.33 mmol) de cloruro de 5-cloro-2-etoxicarbonil-2-metilvaleroilo (preparado de acuerdo con el proceso descrito para el derivado de 2-etilo correspondiente en *J Org. Chem.* **45** (1980) 32-34) en diclorometano (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos, se agregó agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. El secado sobre sulfato de sodio, la filtración del agente de secado y la evaporación del solvente proporcionaron la amida cruda, que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano, 1:1). La amida pura (0.3 g, 0.82 mmol) se disolvió en tolueno (3 ml) y se agregaron 0.38 ml (4.1 mmol) de oxicloruro de fósforo. La mezcla se llevó a reflujo durante 2 horas, después lo cual se evaporó a sequedad. El residuo se

disolvió en metanol (3 ml) y se agregaron en porciones 57 mg (1.5 mmol) de borohidruro de sodio. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El secado sobre sulfato de sodio, seguido por filtración y evaporación proporcionaron el éster crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/heptano, 1:1).

NMR: 0.65 (t, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.30 (br s, 1H), 7.16-7.50 (m, 4H).

MS: 313 (70%), 312 (100%), 284 (22%), 240 (32%), 198 (80%), 171 (35%), 170 (95%).

EJEMPLO 46

1-Etoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoreno

Se repitió el procedimiento del ejemplo 43, con la excepción de que se utilizó yodoetano en lugar de yodometano.

NMR: 0.74 (s, 3H), 1.17 (t, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.96 (d, 1H), 7.10-7.60 (m, 4H).

MS: 299 (70%), 298 (92%), 270 (40%), 254 (100%), 198 (34%), 171 (86%), 170 (72%).

338

EJEMPLO 47

(1α-Metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol

A una suspensión de 0.31 g (8.23 mmol) de hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano seco (10 ml), se agregaron 0.86 g (2.74 mmol) del éster descrito en el ejemplo 45 tetrahidrofurano seco (10 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 1 hora. Se agregó lentamente agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se evaporó para proporcionar el producto deseado, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/heptano, 50:50).

NMR: 1.30 (s, 3H), 2.98 (br s, 1H), 3.21 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 4.33 (s, 1H), 7.15-7.55 (m, 4H).

MS: 271 (52%), 270 (100%), 198 (34%), 172 (20%), 171 (44%), 170 (66%).

339

EJEMPLO 48

(1α-Metil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindeno[2,1-α]quinolizin-1-il)-metanol

Se repitieron los procedimientos descritos en los ejemplos 45 y 47, con la excepción de que se utilizó 2-(3H-inden-1-il)-etilamina en lugar de 2-(3-benzo[b]furanil)etilamina.

NMR: 0.82 (s, 3H), 3.07 (br s, 1H), 3.23 (d, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 7.05-7.35 (m, 4H).

MS: 269 (43%), 268 (100%), 252 (29%), 196 (36%), 168 (40%).

EJEMPLO 49

Metiléster del ácido 1α-etil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno-1-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 45, con la excepción de que se utilizó cloruro de 5-cloro-2-etoxicarbonil-2-etilvaleroilo en lugar de cloruro de 5-cloro-2-etoxicarbonil-2-metilvaleroilo.

NMR: 0.90 (t, 3H), 6.90-7. 58 (m, 4H).

MS: 327 (72%), 326 (100%), 312 (20%), 298 (20%), 254 (30%), 198 (54%), 172 (60%), 170 (90%).

340

EJEMPLO 50

1-Metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno

Se repitió el procedimiento del ejemplo 43, con la excepción de que se utilizó el alcohol descrito en el ejemplo 47 como el compuesto de partida.

NMR: 1.44 (s, 3H), 2.99 (d, 1H), 3.15 (br s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.70 (d, 1H), 7.18-7.50 (m, 4H).

MS: 285 (84%), 284 (100%), 270 (14%), 254 (92%), 198 (34%), 171 (74%), 170 (50%).

EJEMPLO 51

(1α-Etil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno-1-il)-metanol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 47, con la excepción de que se utilizó el éster descrito en el ejemplo 49 como el compuesto de partida.

NMR: 1.00 (t, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 7.15-7.60 (m, 4H).

MS: 286 (90%), 285 (68%), 284 (100%), 268 (16%), 198 (22%), 171 (22%), 170 (36%).

940
341

EJEMPLO 52

Metiléster del ácido 1-β-Hidroximetil-1-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-6β-carboxílico

Se repitió el procedimiento para la preparación de (1β-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol (*Gazz. Chim. Ital.* **111** (1981) 257-267), con la excepción de que se utilizó metiléster de L-triptofano en lugar de triptamina.

NMR: 0.74 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.46 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 7.00-7. 50 (m, 4H), 8.90 (br s, 1H).

MS: 328 (26%), 327 (100%), 299 (38%), 268 (32%), 170 (10%), 169 (24%).

EJEMPLO 53

Resolución de 1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol

Una solución de 0.3 g (1.1 mmol) de (±)-1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol y 0.16 g (1.1 mmol) de ácido L-tartárico en 15 ml de acetona se llevó a reflujo durante 30 minutos. Al reposar a temperatura

ambiente durante la noche se depositaron 200 mg de un sólido. Después de dos recristalizaciones a partir de metanol la sal de L-tartrato recolectada se dividió entre diclorometano y solución de hidróxido de sodio al 10%, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 116.6 mg de (-)-1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol con $[\alpha]_D$=-64.5°C, 0.011 en $CHCl_3$). El otro enantiómero (+)-1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-*a*]quinolizin-1-ol $[\alpha]_D$=+64.5°C, 0.011 en $CHCl_3$) se aisló del licor madre de la misma forma.

EJEMPLO 54

Resolución de (1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[*a*]fluoren-1-il)-metanol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 53, con la excepción de que se utilizaron anhídrido (+)-diacetil-L-tartárico e isopropanol en lugar de ácido L-tartárico y acetona. Las purezas ópticas de los enantiómeros separados se confirmaron mediante HPLC quiral (columna: DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD CHIRACEL OJ, dimensión 0.46 cm * 25 cm, flujo: 0.5

ml/min, fase móvil: n-hexano (Merck Uvasol para Espectroscopia)/isopropanol (Rathburn, grado HPLC) (100:20), detección UV a 272 nm, tiempos de retención: 8.8 minutos [(+)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol] y 11.1 minutos [(-)-(1α-metil-1,1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol].

EJEMPLO 55

Resolución de (1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α] fluoren-1-il)-metanol

Se repitió el procedimiento del ejemplo 53, con la excepción de que se utilizaron ácido (-)-di-p-toluoil-L-tartárico monohidratado y acetato de etilo en lugar de ácido L-tartárico y acetona. Las purezas ópticas de los enantiómeros separados se confirmaron mediante HPLC quiral (columna: DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD CHIRACEL OJ, dimensión 0.46 cm * 25 cm, flujo: 0.8 ml/min, fase móvil: n-hexano (Merck Uvasol para Espectroscopia)/isopropanol (Rathburn, grado HPLC) (180:20), detección UV a 254 nm, tiempos de retención: 7.8 minutos [(+)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-

benzo[α]fluoren-1-il)-metanol] y 12.6 minutos [(-)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol].

EJEMPLO 56

Enantiómeros de 1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno

Se repitió el procedimiento del ejemplo 43, con la excepción de que se utilizaron los enantiómeros puros, (+)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol y (-)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, respectivamente, a partir del ejemplo 54 en lugar del alcohol descrito en el ejemplo 30. Las purezas ópticas de los productos se confirmaron mediante HPLC quiral (columna: ROCKLAND TECHNOLOGIES, INS ULTRON ES-OVM, dimensión 4.6 cm * 15 cm, flujo: 0.8 ml/min, fase móvil: 0.04 M KH_2PO_4 (pH 4.6)/acetonitrilo (Merck Lichrosolv grado isocráctico para cromatografía de líquidos) (90:10), tiempos de retención 3.8 minutos [(-)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-

benzo[α]fluoreno] y 5.8 minutos [(+)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno].

EJEMPLO 57

Enantiómeros de 1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno

Se repitió el procedimiento del ejemplo 43, con la excepción de que se utilizaron enantiómeros puros, (+)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol y (-)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, respectivamente, a partir del ejemplo 55 en lugar del alcohol descrito en el ejemplo 30. Las purezas ópticas de los productos se confirmaron mediante HPLC quiral (columna: DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD CHIRACEL OJ, dimensión 0.46 cm * 25 cm, flujo: 0.8 ml/min, fase móvil: n-hexano (Merck Uvasol para Espectroscopia), tiempos de retención 5.6 minutos [(+)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno] y 6.3 minutos (-)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-

345
346

hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno].

Los siguientes compuestos conocidos se pueden preparar análogamente o de acuerdo con los métodos conocidos en la literatura.

1α-Metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol (Compuesto H): Se repitió el procedimiento del ejemplo 6, con la excepción de que se utilizó 1-etil-4,9-dihidro-3*H*-pirido[3,4-*b*]indol (*J. Chem. Soc., Perkin Trans I* (1977) 2109-2115) en lugar de 1-isobutil-4,9-dihidro-3*H*-pirido [3,4-*b*]indol.

2β-Metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-ol y **2α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-ol** se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en *J. Org. Chem.* **56** (1991) 2701-2712 y *Chem. Ber.* **106** (1973) 3106-3118.

1,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1α-ol y **1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1β-ol** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en *Chem. Pharm. Bull.* **34** (1986) 3713-3721.

1,2,3,4,6,7,12,12b-Octahidroindolo[2,3-α]quinolizina se preparó de acuerdo con el método descrito en *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1972) 461. **1,4,6,7,12,12b-Hexahidroindolo[2,3-α]quinolizina** (Compuesto I) se preparó de acuerdo con el método descrito en *Tetrahedron* **45** (1989) 3975-3992. **3,4,6,7,12,12b-Hexahidroindolo[2,3-α]quinolizina** y **1-etil-3,4,6,7,12,12b-hexahidroindolo[2,3-α]quinolizina** se prepararon de acuerdo con el método descrito en *Bull. Soc. Chim. Fr.* **7-8** (1976) 1222. **1α-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina** y **1β-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina** (Compuesto J) se prepararon de acuerdo con el método descrito en *Tetrahedron* **45** (1989) 7615-7630. **1α-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol** (Compuesto K) y **(1β-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol** (Compuesto L) se prepararon de acuerdo con el método descrito en *Gazz. Chim. Ital.* **111** (1981) 257-267. **1β-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol** (Compuesto M) se preparó

de acuerdo con el método descrito en *Indian J. Chem., Sect. B* **22** (1983) 531. **3-Etil-2-metil-1,4,6,7,12,12b-hexahidro-indolo[2,3-α]quinolizina** (Compuesto N) y **3α-etil-2α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina** se prepararon de acuerdo con el método descrito en *Tetrahedron* **46** (1990) 2633-2650. **2,3,5,6,7,11,11b-Hexahidro-1H-indolizino[8,7-b]indol** se preparó de acuerdo con el método descrito en *J. Org. Chem.* **53** (1988) 4236. **(1β,2,3,4,6,7,12,12bα-Octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol** (Compuesto O) se preparó mediante la reducción del éster correspondiente, la síntesis se describe en *Tetrahedron* **52** (1996) 9925. **1-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-Octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-etanol** (Compuesto P) se preparó mediante la reducción de su cetona correspondiente, la síntesis se describe en *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 719. **1β-Propil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina** se preparó de acuerdo con el método descrito en *J. Org Chem.* **34** (1969) 330. **α-Etil-1β-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina** se preparó de acuerdo con el método descrito en *J. Chem. Res. (S)* (1995) 382. **2β-Ter-butil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-**

octahidroindolo[2,3-α]quinolizina y **2β-ter-butil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina** (Compuesto Q) se prepararon de acuerdo con el método descrito en *Tetrahedron* **45** (1989) 3975. **2-ter-Butil-1,4,6,7,12,12b-hexahidroindolo[2,3-α]quinolizina** y **2-ter-butil-3,4,6,7,12,12b-hexahidro-indolo[2,3-α]quinolizina** se prepararon de acuerdo con el método descrito en *Tetrahedron* **47** (1991) 2879-2894. **(-)-1α-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol** y **(+)-1α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol** se obtuvieron mediante la resolución de su mezcla racémica (Compuesto K).

Como ya se mencionó anteriormente, los compuestos de la presente invención muestran propiedades farmacológicas interesantes, a saber exhiben afinidad para los adreno-receptores alfa-2. La actividad farmacológica de los compuestos de la invención se demuestra con las pruebas farmacológicas presentadas enseguida.

EXPERIMENTO I: **Unión de radioligandos a los adreno-receptores alfa-2**

Los ejemplos de las afinidades de unión del adreno-receptor alfa-2 de los compuestos que se incluyen en la presente invención se muestran en la Tabla 1. Muchos de estos compuestos son ligandos de alta afinidad para todos los receptores alfa-2, aunque algunos de los mismos exhiben selectividad para el subtipo alfa-2C.

Tabla 1. Valores Ki calculados a partir de los análisis de unión con radioligandos utilizando células que expresan subtipos del adreno-receptor alfa-2 humanos

Compuesto	afinidad de unión		
	alfa-2A	alfa-2B	alfa-2C
A	480	330	61
B	130	160	25
C	710	580	87
D	29	81	17
E	30	110	26
F	514	No medido	70
G	96	No medido	22
H	280	45	23
I	150	460	85
J	210	520	75
K	359	245	31
L	85	20	18
M	440	470	110
N	130	1110	46
O	380	270	110
P	290	410	90
Q	27	40	6,4

352

EXPERIMENTO II: **Antagonismo *in vitro* sobre los adreno-receptores alfa-2**

Las actividades funcionales de los dos compuestos (K y L) que exhiben actividad alfa-2C en los experimentos de unión se determinaron como las capacidades de los compuestos para inhibir la unión estimulada por epinefrina de ^{35}S-GTPγS a las proteínas de G (Jaspe, J.R. et al., *Biochem. Pharmacol.* **55(7)** (1998) 1035-44) en las membranas de células CHO transfectadas establemente con los subtipos de adreno-receptor alfa-2 humanos. Las potencias antagonistas del compuesto K y el compuesto L que se presentan en la Tabla 2. Los resultados muestran que estos compuestos son antagonistas selectivos para los subtipos alfa-2C.

Tabla 2. Las potencias antagonista medias (K_B) del compuesto K y el compuesto L sobre los subtipos de adreno-receptor alfa-2 humanos

Compuesto	Potencia antagonista (K_B; nM)		
	alfa-2A	alfa-2B	alfa-2C
K	480	330	61
L	130	160	25

Efectos *in vivc* de los compuestos selectivos alfa-2C

Actualmente no se sabe en la técnica que los efectos *in vivo* se podrían atribuir al antagonismo alfa-2C selectivo. Con base en el conocimiento disponible y con nuestra experiencia previa, se han seleccionado dos modelos diferentes de comportamiento, a saber el modelo de actividad locomotora estimulada por *d*-anfetamina y la prueba de nado forzado, con el fin de demostrar los efectos antagonistas alfa-2C específicos en el CNS de ratones y ratas *in vivo*. La selección de estos métodos se basa esencialmente en las hipótesis publicadas sobre los efectos teóricos de los antagonistas alfa-2C; a falta de ligandos adecuados, estas hipótesis se basan en estudios que emplean ratones con expresión de adreno-receptor alfa-2C genéticamente alterados (Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68(19-20)** (2001) 2277-85).

EXPERIMENTO III: **Prueba de actividad locomotora estimulada por D-anfetamina**

Los ratones modificados genéticamente que tienen adreno-receptores alfa-2C no funcionales (alfa-2C "inactivo"; alfa 2C-KO) son más sensible a

los efectos de mejoramiento locomotor de la *d*-anfetamina psico-estimulante y, por otro lado, la sobre-expresión del adreno-receptor alfa-2C en ratones (alfa-2C-OE) conduce a un efecto opuesto, es decir, a la atenuación del efecto estimulante (Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68 (19-20)** (2001) 2277-85). De esta forma, se podría suponer que el antagonista alfa-2C podría potenciar los efectos locomotores de la *d*-anfetamina.

La suposición anterior se probó mediante grupos de administración de ratones (*n* = 10-12/grupo de dosis) de anfetamina (4 micromol/kg s.c.) ya sea sola o junto con los antagonistas alfa-2C (3 micromol/kg s.c.) de esta invención o con el antagonista alfa-2 potente no selectivo del subtipo alfa-2 (1 micromol/kg s.c.) (Haapalinna, A. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **356** (1997) 570-582), y mediante la medición posterior de la actividad locomotora de los ratones con un sistema de haz fotoeléctrico diseñado para estudios de actividad (PAS CageRack, SanDiego Instruments, San Diego, CA., USA). Según se esperaba, los dos antagonistas selectivos alfa-2C probados aumentaron la actividad de los ratones (Figura 1a+b), como se esperaba para el antagonista alfa-2C. El

antagonista alfa-2 no selectivo subtipo, también potenció el efecto de la *d*-anfetamina. Los compuestos probados no afectaron la actividad locomotora de valores iniciales de los ratones (a dosis entre 0.1-10 mg/kg s.c.).

EXPERIMENTO IV: **Antagonismo de la sedación inducida por el agonista alfa-2**

Uno de los efectos prominentes de los agonistas alfa-2 no selectivos en roedores es su capacidad para provocar sedación profunda. Este efecto, medido como inhibición locomotora mediante dexmedetomidina del agonista alfa-2 no se modificó en los ratones con la expresión alfa-2C alterada genéticamente (Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68 (19-20)** (2001) 2277-85). Por otro lado, el agonista alfa-2 no tuvo efecto sedante en los ratones con el adreno-receptor alfa-2A separado genéticamente (Hunter, J.C. et al., *British Journal of Pharmacology* **122 (7)** (1997) 1339-44).

Por lo tanto, ya que el efecto sedante de los agonistas alfa-2 se atribuye en general al adreno-receptor alfa-2A, se espera que los antagonistas alfa-2C pudieran modular significativamente la sedación inducida por el

agonista alfa-2. Esta suposición se probó en un experimento en donde se administró dexmedetomidina a ratones tratados previamente con el compuesto K o el compuesto L de los antagonistas alfa-2C, o el atipamezole del antagonista no selectivo subtipo (Haapalinna, A. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **356** (1997) 570-582). Como se esperaba, los antagonistas alfa-2C no tuvieron efectos claros, mientras que el atipamezole antagonizó eficazmente el efecto de la dexmedetomidina. Este resultado demuestra la falta de antagonismo alfa-2A de los compuestos selectivos alfa-2C de la invención presente (Figura 2).

EXPERIMENTO V: **Prueba de nado forzado**

La prueba de nado forzado (FST, es decir, la prueba de Porsolt) en general se utilizó en la selección farmacológica de antidepresivos novedosos. En esta prueba, los antidepresivos aumentaron la actividad de los animales en comparación con los controles no tratados. Los ratones alfa-2C-KO parecieron ser más activos, y los ratones alfa-2C-OE fueron menos activos en FST (patente de los Estados Unidos No. 5,902,807 y Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68 (19-20)** (2001) 2277-85). Por lo tanto, se probó,

si un antagonista alfa-2C selectivo podría tener una actividad similar antidepresiva (por ejemplo, propiedad de aumentar la actividad) en la FST. La Figura 3 muestra la forma en que los dos compuestos alfa-2C aumentaron la actividad en esta prueba como se esperaba con base en los estudios sobre ratones trangénicos (Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68 (19-20)** (2001) 2277-85) y como se reportó con el antagonista alfa-2C desarrollado recientemente (WO 01/64645). También fueron activas las sustancias para control positivo, desipramina y fluoxetina (agentes antidepresivos clínicamente eficaces). El atipamezole del antagonista alfa-2 no selectivos subtipo no posee un efecto similar antidepresivo, como se esperaba (WO 01/64645).

EXPERIMENTO VI: **Inhibición prepulso del reflejo por sobresalto**

La inhibición prepulso (PPI, por sus siglas en inglés) de una respuesta al sobresalto se refiere a la reducción en la respuesta al sobresalto provocada por un estímulo sin sobresalto de baja intensidad (el prepulso) que se presenta brevemente antes del estímulo de sobresalto. El PPI se puede utilizar como una medición funcional del movimiento

sensitivo motor y parece estar presente en todos los mamíferos, incluyendo ratas y seres humanos, (Swerdlow, N.R. et al., *The archives of general psychiatry* **51** (1994) 139-154). La PPI que funciona normalmente se puede romper mediante psicoestimulantes, tales como por ejemplo, *d*-anfetamina o fenciclidina (PCP), y se puede revertir mediante anti-psicóticos clínicamente eficaces.

En un estudio anterior, la mutación alfa-2C-KO se asoció con la PPI debilitada mientras que alfa-2C-OE demostró una PPI aumentada. En otras palabras, la expresión alfa-2C alterada genéticamente en ratones se asoció con cambios en la PPI de una forma que sugiere que un antagonista alfa-2C podría disminuiría la PPI (Scheinin, M. et al., *Life Sci* **68 (19-20)** (2001) 2277-85). Esta hipótesis se probó con los compuestos K y L solos y contra la ruptura PCP de la PPI.

Grupos de ratas (n =10/grupos) se les administraron los antagonistas alfa-2C 20 minutos antes, y PCP o vehículo 10 minutos antes de la medición de la reactividad al sobresalto acústico y la PPI en un sistema de prueba diseñado para estudios de sobresalto (SR-LAB, San Diego Instruments, CA, USA). Se encontró que los

antagonistas alfa-2C fueron capaces de atenuar el rompimiento de PPI provocado por PCP (Figura 3). Esto fue inesperado y opuesto a la hipótesis con base en estudios transgénicos. El atipamezole del antagonista alfa-2 no selectivo produjo diferentes efectos que se observaron con los antagonistas alfa-2C selectivos: el atipamezole no mejoró la PPI, aunque aumentó el reflejo al sobresalto *per se* (es decir, sobresalto sin prepulsos) (Figura 4).

En conclusión, los resultados presentados en este capítulo muestran que aquellos antagonistas que se clasifican como alfa-2C selectivos de acuerdo con experimentos *in vitro*, parecieron funcionar como antagonistas selectivos alfa-2C también *in vivo* de una forma que se predijo con base en el conocimiento disponible sobre el antagonismo alfa-2C. Sin embargo, el hallazgo de que los antagonistas alfa-2C no disminuyeron la PPI, según se predijo, sino que por el contrario, aumentaron la PPI, se podría considerar inesperado y esto agrega el valor de novedad de la utilidad propuesta actualmente de los compuestos de la presente de invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar para tratar cualquier enfermedad o condición en donde se indica que son eficaces los

antagonistas alfa-2. Los compuestos también se pueden utilizar para revertir los efectos inducidos por los agonistas alfa-2. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central (CNS), es decir, diferentes trastornos neurológicos, psiquiátricos y cognitivos (tales como por ejemplo, depresión, trastornos de ansiedad, trastorno por estrés post-traumático, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento). Además, se pueden utilizar en el tratamiento de diversos trastornos periféricos, por ejemplo, diabetes, hipotensión ortostática, trastornos lipolíticos (tales como por ejemplo, obesidad), enfermedad de Raynaud o disfunciones sexuales tanto en machos como en hembras (masculinos y femeninos).

Los antagonistas alfa-2C selectivos de la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento de diversos trastornos o condiciones del sistema nervioso central en donde se indica que son benéficos los antagonistas alfa-2C, por ejemplo, para aliviar los síntomas de diversos trastornos mentales propagados por el estrés, enfermedad de Parkinson, depresión, síntomas negativos de

esquizofrenia, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, trastorno por estrés post-traumático y trastornos de ansiedad.

Además, debido a los hallazgos novedosos y anteriormente sin publicar de los efectos de los antagonistas alfa-2C de la presente sobre la PPI rota por PCP, los compuestos selectivos alfa-2C también se pueden utilizar para tratar trastornos y condiciones asociadas con déficit del movimiento sensitivo motor, en particular trastornos y condiciones en donde los déficit del movimiento sensitivo motor dan por resultado en hemorragia uterina sensitiva y fragmentación cognitiva que provoca disfunción en la atención y percepción. Estos trastornos y condiciones incluyen, de manera enunciativa: esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de Tourette, blefarospasmo y otras distonías focales, epilepsia de lóbulo temporal con psicosis, psicosis inducida por fármacos (por ejemplo, psicosis provocada por el uso crónico de agentes dopaminérgicos) (Braff, D.L. et al., *Psychopharmacology (Berl)* **156 (2-3)** (2001) 234-258), enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, trastornos provocados por fluctuación de los niveles de hormonas sexuales (tales como por

ejemplo, síndrome premenstrual) y trastorno de pánico.

Además, los síntomas que usualmente están asociados con los trastornos o condiciones mencionados anteriormente incluyen de manera enunciativa: alucinación, delirio, paratimia, agitación, daño psicótico cognitivo, (incluyendo déficit de pensamiento y habla), retraimiento social y síntomas de retraimiento (incluyendo delirio) asociados con dejar de fumar cigarrillos o el abuso de alcohol o fármacos. Estos síntomas también se pueden observar en animales, en circunstancias excepcionales, por ejemplo, durante el retiro de patrones o durante la transportación.

Debido a su selectividad de acción, los antagonistas alfa-2C de la invención tienen menos o ninguno de los efectos secundarios indeseables atribuidos al antagonismo alfa-2 no selectivo, tal como por ejemplo, aumentos en la presión sanguínea, ritmo cardiaco, secreciones salivales, secreción gastrointestinal, ansiedad, y reactividad al sobresalto *per se* (Ruffolo, R.R.J. et al., *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **32** (1993) 243-279).

El compuesto de la invención se puede administrar por ejemplo, enteral, tópica o

parenteralmente por medio de cualquier formulación farmacéutica útil para la administración, y que contenga al menos un compuesto activo de la fórmula I en cantidades farmacéuticamente aceptables y eficaces junto con diluyentes, portadores, y/o excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. La fabricación de estas formulaciones farmacéuticas es bien conocida en la técnica.

La dosis terapéutica que será administrada a un paciente que necesita de tratamiento variará, dependiendo del compuesto que será administrado, la especie, edad y el sexo del sujeto que será tratado, la condición particular que será tratada, así como también, la vía y método de administración, y se determinará fácilmente por alguien con experiencia en la técnica. Por consiguiente, la dosificación típica para administración oral es de 5 μg/kg hasta 100 mg/kg al día y para administración parenteral de 0.5 kg hasta 10 mg/kg para un mamífero adulto.

La presente invención proporciona además un compuesto de la invención o un éster o sal del mismo para utilizarse como un antagonista alfa-2. Además, se proporciona un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones en donde se indica que

son útiles los antagonistas alfa-2, por ejemplo, los antagonistas alfa-2C, por ejemplo, un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones del sistema nervioso central. En este método, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un sujeto que necesita de este tratamiento. También se proporciona el uso de los compuestos de la invención para la fabricación del medicamento que se utilizará para las indicaciones anteriores.

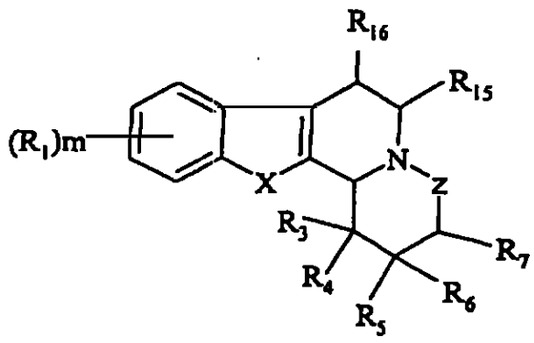
Aquellos con experiencia en la técnica apreciarán que las modalidades descritas en esta solicitud se podrían modificar sin apartarse del amplio concepto inventivo. Aquellos con experiencia en la técnica también comprenderán que la invención no se limita a las modalidades particulares expuestas, sino que también pretende cubrir las modificaciones a las modalidades que están dentro del espíritu y alcance de la invención.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiendo descrito el presente invento, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES:

1. Un uso de un compuesto de la fórmula I,



I

caracterizado porque,

X es CR_2R_2', O, S o NR_2;

Z es $-CHR_8-(CH_2)n-$ o un enlace simple;

R_1 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- o di (C_1-C_6)alquilamino o carboxilo;

R_2 y R_2' son independientemente H, hidroxi o (C_1-C_6)alquilo o R_2 y R_2' forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un grupo carbonilo;

R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, $(C_2-$

C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH_2, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di (C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o uno de R_3 o R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos;

R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-

367

C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sustituido con 1 a 3 sustituyentes, R_9 cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo mono o di(C_1-

C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se une y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido;

R_7 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_8 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o, únicamente cuando n es 0, R_7 y R_8 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R_{10} cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_{15} es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo o carboxilo;

R_{16} es H o (C_1-C_6)alquilo;

R_7 y R_8 están unidos a los átomos en el anillo de carbono, que son adyacentes;

m es 0 a 2; y

n es 0 ó 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismo, con la condición, de que el compuesto no sea 1,2,3,4,4,10b-hexahidro-10-tia-3a-aza-ciclopenta[a]fluoreno, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones en donde se indica que son útiles los antagonistas de los adreno-receptores alfa-2.

2. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es NR_2.

3. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque

m es 0, n es 0, R_2 es H, R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO- o (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo, R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, o (C_1-C_6)alcoxi, R_6 es H o (C_1-C_6)alquilo y R_7 es H, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

4. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_3 es H o (C_1-C_6)alquilo y R_4 es hidroxi o hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

5. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de seis miembros condensado.

6. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual está unido y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido.

7. El uso de un compuesto según cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto es 1α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol, (1β-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-il)-metanol, 1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol, (1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-*α*]quinolizin-1-il)-metanol o 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-decahidro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantren-1-ona.

8. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es CR_2R_2'.

9. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es O.

10. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es S.

11. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central, diabetes, hipotensión ortostática, trastornos lipolíticos, enfermedad de Raynaud o disfunciones sexuales en machos y hembras (masculinos y femeninos).

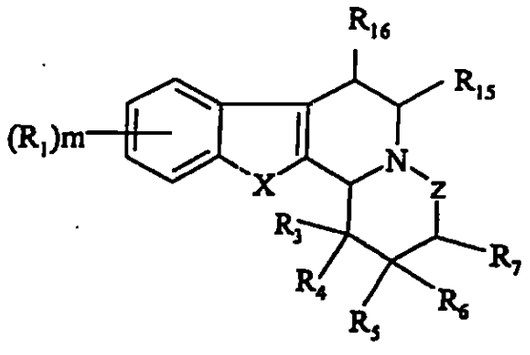
12. El uso de un compuesto según la

reivindicación 11, caracterizado porque el trastorno del sistema nervioso central es depresión, trastornos de ansiedad, trastorno por estrés post-traumático, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson u otro trastorno del movimiento.

13. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación del medicamento para utilizarse como un antagonista alfa-2C selectivo.

14. El uso de un compuesto según la reivindicación 13, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mentales propagados por estrés, enfermedad de Parkinson, depresión, síntomas negativos de esquizofrenia, trastornos de hiperactividad por déficit de atención, trastorno por estrés post-traumático o trastornos de ansiedad.

15. Un compuesto según la fórmula IA



IA

373

caracterizado porque,

X es CR_2R_2', O o S;

Z es $-CHR_8-(CH_2)n-$ o un enlace simple;

R_1 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino o carboxilo;

R_2 y R_2' son independientemente H, hidroxi o (C_1-C_6)alquilo o R_2 y R_2' forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un grupo carbonilo;

R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH_2, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo

está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o uno de R_3 o R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos;

R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un

anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sustituido con 1 a 3 sustituyentes, R_9 cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se une y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido;

R_7 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_8 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o, únicamente cuando n es 0, R_7 y R_8 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros

376
375

condensado sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R_{10} cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_{15} es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo o carboxilo;

R_{16} es H o (C_1-C_6)alquilo;

R_7 y R_8 están unidos a los átomos en el anillo de carbono, que son adyacentes;

m es 0 a 2; y

n es 0 ó 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de la misma, con las condiciones, de que:

a) cuando X sea O, m sea 0 y n sea 0, entonces R_3-R_8 no son todos simultáneamente hidrógeno;

b) el compuesto no sea 1,2,3,4,5,10b-hexahidro-10-tia-3a-aza-ciclopenta[a]fluoreno; 1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluoreno; 1-(1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-etanona o metiléster del ácido 1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-carboxílico.

16. El compuesto según la reivindicación 15, caracterizado porque X es CR_2R_2'.

17. El compuesto según la reivindicación 15, caracterizado porque X es O.

18. El compuesto según la reivindicación 15, caracterizado porque X es S.

19. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, caracterizado porque R_3 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO- o (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo y R_4 es H, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

20. El compuesto según cualquiera de las

reivindicaciones 15 a 19, caracterizado porque R_3 es hidroxi, hidroxi(C_1-C_6)alquilo o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo y R_4 es (C_1-C_6)alquilo.

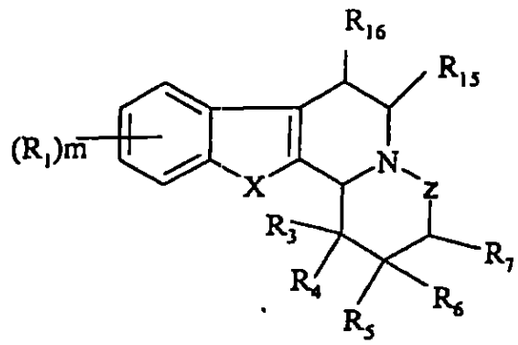
21. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, caracterizado porque R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de seis miembros condensados.

22. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, caracterizado porque el compuesto es 1α-metil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, (1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (-)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (+)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, 1α-Isopropil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-ol, 1α-etil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-ol, (1α-etil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, 1-metil-1α,3,4,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-

benzo[α]fluoreno, (1-Hidroximetil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il]-metanol, 1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (-)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (+)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, etiléster del ácido 1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-carboxílico, 1-etoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (-)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, (+)-(1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, metiléster del ácido 1α-etil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno-1-carboxílico, 1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (-)-1-metoximetil-1α-metil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (+)-1-metoximetil-1α-metil-

1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoreno, (1α-etil-1,3,4,5,6,11bα-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[α]fluoren-1-il)-metanol, 1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ilmetiléster del ácido acético o (1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindeno[2,1-α]quinolizin-1-il)-metanol.

23. Un compuesto de la fórmula IB,



IB

caracterizado porque,

X es NR_2;

R_2 es (C_1-C_6)alquilo;

Z es -CHR_8-(CH_2)n- o un enlace simple;

R_1 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino o carboxilo;

R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi,

(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH_2, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o uno de R_3 o R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átcmos en el anillo a los cuales están unidos;

R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, $(C_3-$

C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros sustituido con 1 a 3 sustituyentes, R_9 cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-

C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se une y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido;

R_7 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_8 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o, únicamente cuando n es 0, R_7 y R_8 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R_{10} cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_{15} es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo,

hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo o carboxilo;

R_{16} es H o (C_1-C_6)alquilo;

R_7 y R_8 están unidos a los átomos en el anillo de carbono, que son adyacentes;

m es 0 a 2; y

n es 0 ó 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de la misma, con las condiciones, de que:

a) cuando m sea 0 o R_1 sea metoxi y R_4 sea H o etilo, entonces R_3 no es metoxi-CO;

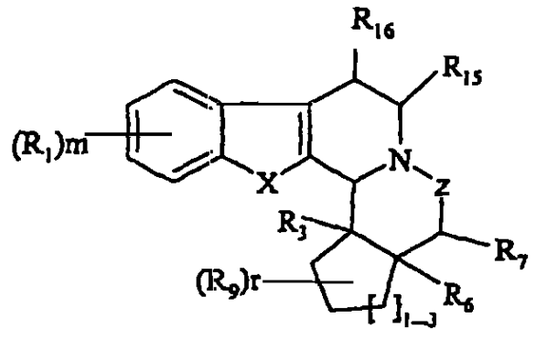
b) el ccmpuesto no sea 12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina; 1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina; 2,3-dietil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina; 12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-ol; 2-(1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-

α]quinolizin-1-il)-etanol; 11-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolinizino[8,7-*b*]indolo; (11-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-il)-metanol; (1,11-dietil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-*b*]indol-1-il)-metanol o metiléster del ácido 3-(1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidro-indolo[2,3-*a*]quinolizin-1-il)-propionico.

24. El compuesto según la reivindicación 23, caracterizado porque R_3 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo y R_4 es H, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

25. El compuesto según la cualquiera de las reivindicaciones 23 ó 24, caracterizado porque el compuesto es 1α-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol o 1α-etil-12-etil-1,2,3,4,6,7,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol.

26. Un compuesto de la fórmula IC,



IC

caracterizado porque,

X es NR_2;

R_2 es H;

Z es $-CHR_8-(CH_2)n-$ o un enlace simple;

n es 0;

R_1 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino o carboxilo;

R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_5)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH_2, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-,

(C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o R_3 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos;

R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se une y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido;

R_7 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_8 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o, únicamente cuando n es 0, R_7 y R_8 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R_{10} cada uno que es independientemente hidroxi, $(C_1-$

C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_9 es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_{15} es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-

C_6)alquilcarbamoilo o carboxilo;

R_{16} es H o (C_1-C_6)alquilo;

R_7 y R_8 están unidos a los átomos en el anillo de carbono, que son adyacentes;

m es 0 a 2; y

r es 1 a 3;

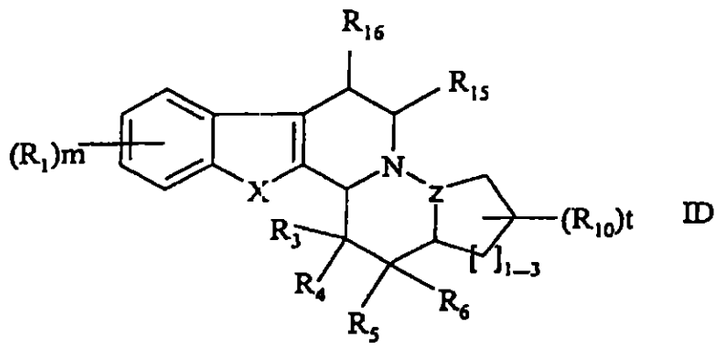
o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de la misma, con las condiciones, de que el compuesto no sea 10-metil-5,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12-decahidro-6H-6a,12-diaza-indeno[1,2-*a*]fluoreno; metiléster del ácido 3-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13,13b,13c-dodecahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantreno-4-carboxílico; metil-3-etil-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahidro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]ciclopent[*a*]indolizina-2-carboxilato; metil-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-octahidro-3H,12H-indolo[2,3-*g*]ciclopent[*a*]indolizina-2-carboxilato o 12c-etil-1,3a,4,6,7,12b,12c-octahidro-ciclopent[1,2]indolizino[8,7-*b*]indol-3(2H)-ona.

27. El compuesto según la reivindicación 26, caracterizado porque r es 1 y R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo o hidroxi(C_1-C_6)alquilo.

28. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 26 ó 27, caracterizado porque el compuesto es 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-13cα-decahidro-

2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantren-1-ona, 1,2,3,4,5,6,7,8,13,13b-decahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantreno, 1α,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantren-1-iléster del ácido acético o 1β,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodecahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-*c*]fenantren-1-iléster del ácido acético.

29. Un compuesto de la fórmula ID,



ID

caracterizado porque,

X es NR_2;

R_2 es H;

Z es -CHR-(CH_2)n-;

n es 0;

R_1, es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- o di$(C_1-$

391
390

C_6)alquilamino o carboxilo;

R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH_2, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o uno de R_3 o R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos;

R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sustituido con 1 a 3 sustituyentes, R_9 cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, $(C_1-$

C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se une y el átomo en el anillo al cual R_7 está unido;

R_{10} es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_{15} es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo o carboxilo;

394

R_{16} es H o (C_1-C_6)alquilo;

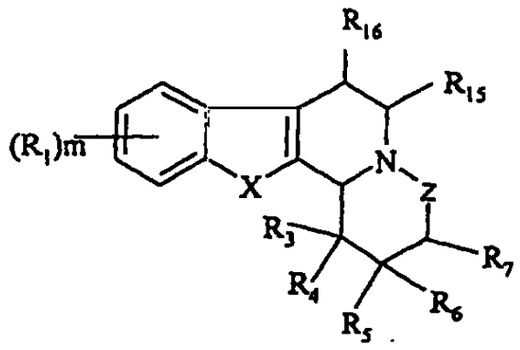
R_7 y R_8 están unidos a los átomos en el anillo de carbono, que son adyacentes;

m es 0 a 2; y

t es 0 a 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de la misma, con las condiciones, de que el compuesto no sea 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-α]fenantreno; 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahidro-4b,11-diaza-indeno [2,1-α]fenantreno; 9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-decahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-α]fenantreno o metiléster del ácido 1-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodecahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-α]fenantren-2-carboxílico.

30. Un compuesto de la fórmula IE,



IE

caracterizado porque,

X es NR_2;

R_2 es H;

Z es -CHR-(CH_2)n- o un enlace simple;

R_1, es hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, halógeno, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, CN, NO_2, NH_2, mono- o di(C_1-C_6)alquilamino o carboxilo;

R_3 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH_2, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_5)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o

uno de R_3 o R_4 y R_6 juntos forman un enlace entre los átomos en el anillo a los cuales están unidos;

R_4 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_5 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, arilo, aril(C_1-C_6)alquilo, ariloxi, aril(C_1-C_6)alcoxi, ariloxi(C_1-C_6)alquilo, aril(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo, carboxilo o (C_1-C_6)alquil-S-(C_1-C_6)alquilo, en donde el (C_3-C_7)cicloalquilo o arilo está sin sustituir o se sustituye con 1 ó 2 sustituyentes cada uno que son independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, NH_2, CN o NO_2, o R_4 y R_5 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros condensado sustituido con 1 a 3 sustituyentes, R_9 cada uno que es independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, $(C_3-$

397

C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_6 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o R_6 forma un enlace entre el átomo en el anillo al cual se une y el átomo en el anillc al cual R_7 está unido;

R_7 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo;

R_8 es H, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi o (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo o, únicamente cuando n es 0, R_7 y R_8 forman, junto con los átomos en el anillo de carbono a los cuales están unidos, un anillo carboxíclico saturado de cinco a siete miembros sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes R_{10} cada uno independientemente hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, halógeno, NH_2, NO_2, (C_3-C_7)cicloalquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo,

mono o di(C_1-C_6)alquilamino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carboxilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo u oxo;

R_{15} es H, (C_1-C_6)alquilo, (C_2-C_6)alquenilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, amino(C_1-C_6)alquilo, mono o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alquil-CO-, (C_1-C_6)alquil-CO-O-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi-CO-(C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, carbamoilo, mono o di(C_1-C_6)alquilcarbamoilo o carboxilo;

R_{16} es H o (C_1-C_6)alquilo;

R_7 y R_8 están unidos a los átomos en el anillo de carbono, que son adyacentes;

m es 0 a 2; y

n es 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable y éster de la misma, con la condición, de que el compuesto no sea 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-2,3-dietil-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol;

2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-

azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-2-ilmetiléster del ácido acético; 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-2-[(fenilmetoxi)metilo] o 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-4-etil-2-[(fenilmetoxi)metilo].

31. El compuesto según la reivindicación 30, caracterizado porque el compuesto es 2,3,4,5,7,8,13,13b-octahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol.

32. Un compuesto que es 2β-metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizina, 2α-metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizina, 1α-etil-2α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol, 1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol, (-)-1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol, (+)-1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-*α*]quinolizin-1-ol, 1β-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-*α*]quinolizina, (1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-

α]quinolizin-1-il)-metanol, (1α-*n*-propil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-butan-2-ol, 1-(1,2α,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-1-ol, 2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-propan-2-ol, 1-*s*-butil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, 1-ciclohexil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, 9-fluoro-1α-isopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-ol, (1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, (-)-(1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, (+)-(1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, (1α-etil-1,4,6,7,12,12bβ-hexahidroindolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 3β,4α-dimetil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizina, (1,2α,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol,

(1,2a,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol, (2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-metanol, (2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-metanol, etiléster del ácido (1α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidroindolo[2,3-a]quinolizin-1-ilmetoxi)-acetico, 1-(2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-etanona, 1-(2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-etanol, 2-(2α-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol, 2-(3-etil-1,2α,3α,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-2-il)-propan-2-ol, (3-etil-2-metil-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1-il)-metanol, 3-etil-1,2-dimetil-1α,2β,3β,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina, 1,2-dimetil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizin-1β-ol, (1-etil-2-metil-1β,2β,3β,4,6,7,12,12bα-octahidro-indolo[2,3-

~~401~~ 402

α]quinolizin-3-il)-metanol, metiléster del ácido 1-β-hidroximetil-1-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-octahidro-indolo[2,3-α]quinolizina-6β-carboxilico, 5,6,7,7β,8,9,10,11,11aβ,11bα-decahidro-12-oxa-6a-aza-indeno[1,2-α]flucreno, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bβ,13cβ,-decahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]fenantreno, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13bα,13cβ-decahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]fenantreno, 2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-13cβ-ol, (-)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-13cβ-ol, (+)-2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-13cβ-ol, (2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ-decahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantrenil)-13cβ-metanol o 5,6,7,7a,11,11b,12-decahidro-6a,12-diaza-indeno[1,2,α]fluoren-11a-ol.

33. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 32, y un diluyente portador y/o excipiente

farmacéuticamente aceptable.

34. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 32, para utilizarse como un medicamento.

35. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición en donde se indica que será útil un antagonista de los adreno-receptores alfa-2, que comprende administrar a un mamífero que necesita del tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto según la reivindicación 1.

404

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde X, Z, R_1 a R_{10}, R_{15}, R_{16}, m, n, r y t son como se definieron en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, útil como un antagonista alfa-2. Los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades o condiciones donde se indica que son eficaces los antagonistas de los adreno-receptores alfa-2. 0

405

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Expediente No 04-110419

No de Folio

Item		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA X	1	✓
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones

ACTO FINAL

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 85,332
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04118419 00000000
Fecha (AMD): 2004-11-03 16:35:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 405

406

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758693	02/11/2004	4:,143,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 08962-891001-4

407

406

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 04110419 00000000 Folios 485

Fecha (AMD) 2004 11 03 16 35 37
Tramite 811 PCT-PATENT 479 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ **MODELO DE UTILIDAD**	( )	(✓
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	( )	(✓
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	( )	(✓
Descripcion de la invención	( )	(✓
Dibujos de ser estos pertinentes	( )	(✓
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
Representación gráfica o fotografica del Diseno Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas es ablecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	( )	( )
Representación gràfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable Claudia M Nieto

Fecha

474
408

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
ORION CORPORATION

Oficio N° 10586

ASUNTO:

Radicación N°	04-110419
Solicitud internacional	PCT/FI03/00255
Fecha inicio fase nacional	03/11/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

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 N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
19 NOV 2004

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia


19-Nov/2009.