Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-118762

54. **TÍTULO** Compuestos químicos

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K31/4725 // A61K411/64
A61K221/00 // A61P7/00

71. **SOLICITANTE** ~~PHYTOPHAR~~ PLC

DOMICILIO Cambridgeshire PE29 2HY, Reino Unido

74. **APODERADO** Emilio Ferrero
cc 438.019 de Cartagena

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 13-11-2006

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-116762- -00000-0000
Fec: 2005-11-28 17:25:44 Dep: 2020 NUEVAS CREACIONES
Tra: 11 PATENTES YI
Eve: 370 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 455

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL 28/11/06

1 SOLICITUD DE:

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

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome
Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka
Japón

Domicilio: Osaka
Japón

IDENTIFICACIÓN
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: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Masahiro KAJINO**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku, Osaka-shi
Osaka 5328686
Japón

2. **Nicholas William HIRD**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku, Osaka-shi
Osaka 5328686
Japón

3. **Naoki TARUI**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku, Osaka-shi
Osaka 5328686
Japón

4. **Hiroshi BANNO**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku, Osaka-shi
Osaka 5328686
Japón

5. **Yasuhiko KAWANO**
21-D-402, Kashikiriyama
Suita-shi
Osaka 565-0806
Japón

6. **Nobuhiro INATOMI**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome
Yodogawa-ku, Osaka-shi
Osaka 5328686
Japón

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2005/008558 Fecha: 28 de abril de 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/105802 A1 Fecha: 10 de noviembre de 2005

6 Título (54)

DERIVADO DE QUINOLINA FUSI NADA Y US DEL MISM

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 471/04 A61K31/4745 // A61K47/04 A61K221/00 // A61P1/00

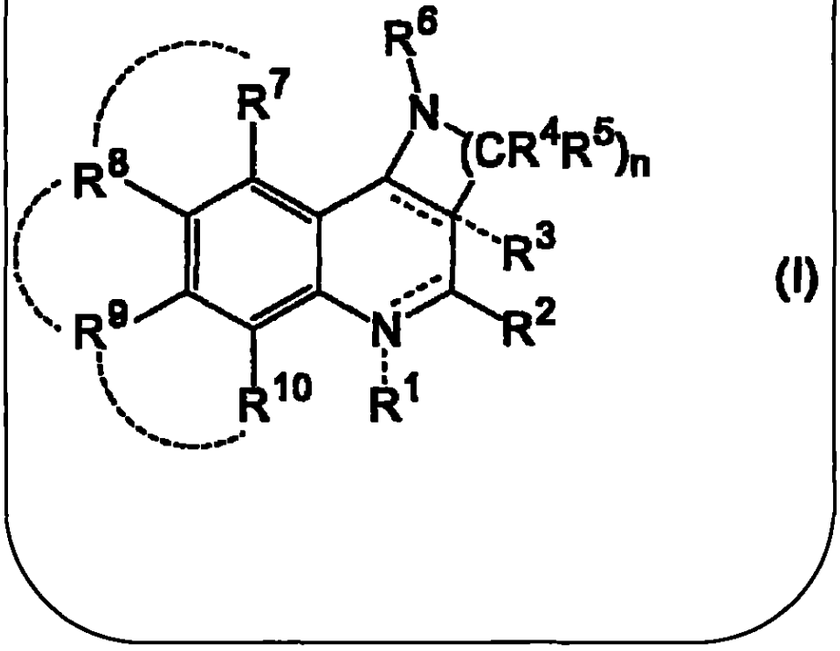
8 **Prioridad** SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	JP	28 de abril de 2004	2004-134705

9 **Comprobante de pago No.:** 06-86.306 **Fecha:** 8 de noviembre de 2006

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 463.000.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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/105802 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN FASE INTERNACIONAL

5

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Fe

14656
08085

C

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

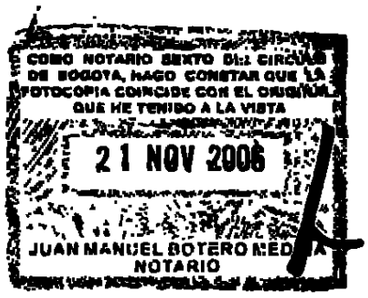
por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero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

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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative [illegible] before Arbitration Court, in all matters concerning the [illegible] of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, definitive and service marks, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; the renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights: b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative and Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

[illegible] DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA [illegible] QUE HA TENIDO A LA VISTA [illegible]
2 [illegible] 2006
JUAN MANUEL COTRINO MEDINA


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 NOV 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

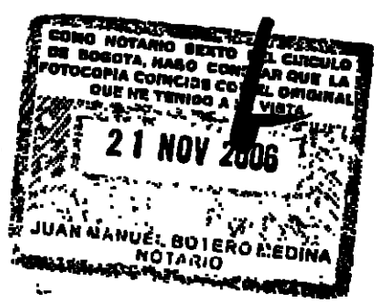
the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

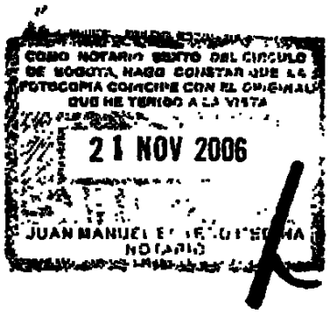
Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/In Osaka, Japan

por/by

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer




COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 NOV 2006
JUAN MANUEL
NOTARIO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Kiyoomi FUJITA
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at Osaka
6. DEC. 17. 2004
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. No. 04149
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 NOV 2006

JUAN MANUEL ESGUERRA GAITAN
NOTARIO

8

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１６年第　334　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　知的財産部長 秋元浩は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　16　年　12　月　14　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　藤田清臣　役場において

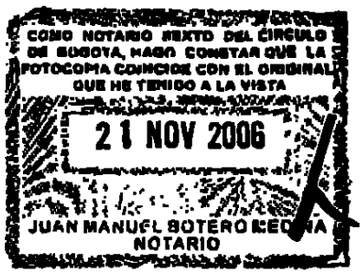
大阪法務局所属

公証人　藤田清臣

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 NOV 2006

JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 NOV 2006
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

REGISTER NUMBER 334 / 2004

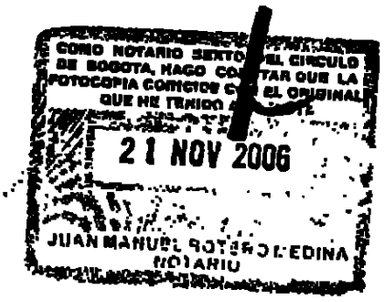
I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

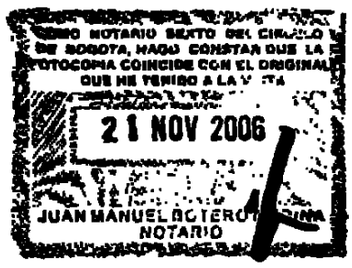
10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau






DEL NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 NOV 2006
JUAN MANUEL OTERO
NOTARIO

10

総第 3603 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　藤田清臣

平成 16年12 月14 日付

平成16年 登第 第 334 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年12月17日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和泰

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 NOV 2006
JUAN MANUEL SUTERO MEDINA
NOTARIO

11

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-6411
URL : http://www.osaka.cci.or.jp/

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

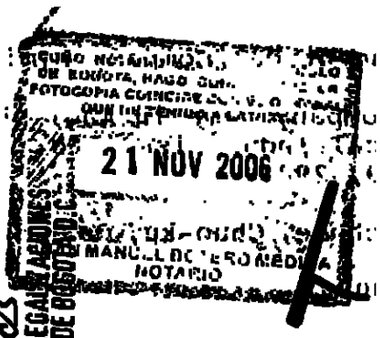
Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 NOV 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

A Nº009149



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
TERIORES

085749

FIRMA APARECE EN EL
ACIONARIO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento , es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

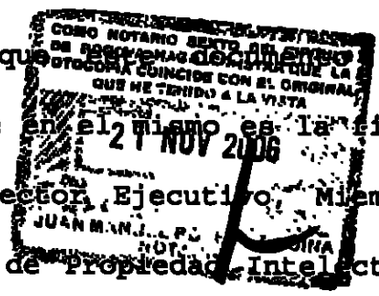
A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMIMTED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.
Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que el documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.



Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

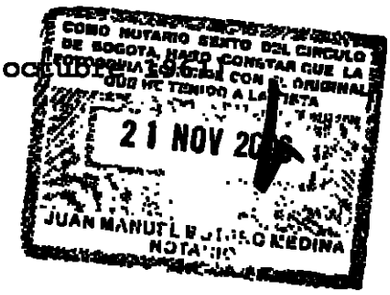
El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 oc[illegible]



1. País: JAPÓN
   Este documento público
2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA
3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el **No. 085749** expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

DERECHO NOTARIAL $2.000 DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 NOV 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Es traducción fiel y completa de la cual se dio copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E.INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
Diego Lorenzo
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL C
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL Original
QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 NOV 2006
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

15

Certificado

5. en **Osaka** 6. DIC 17 DE 2004

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04149**

DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
JAPÓN

Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HONMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6412 6411
URL: http://www.osaka.cci.or.jp/

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

COMO NOTARIO 49 DEL CIRCUITO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 NOV 2006
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Fernando

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

2005 FEB -8 P 2:39

313391

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TUVO A LA VISTA

21 NOV 2006

JUAN MANUEL COTERO MEDINA
NOTARIO

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

16

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 November 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/105802 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 471/04, A61K 31/4745 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00), 471/04, 221/00, 221/00

(21) International Application Number: PCT/JP2005/008558

(22) International Filing Date: 28 April 2005 (28.04.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2004-134705 28 April 2004 (28.04.2004) JP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: KAJINO, Masahiro [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). HIRD, Nicholas, William [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). TARUI, Naoki [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). BANNO, Hiroshi [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). KAWANO, Yasuhiko [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). INATOMI, Nobuhiro [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).

(74) Agent: TAKASHIMA, Hajime; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410044 (JP).

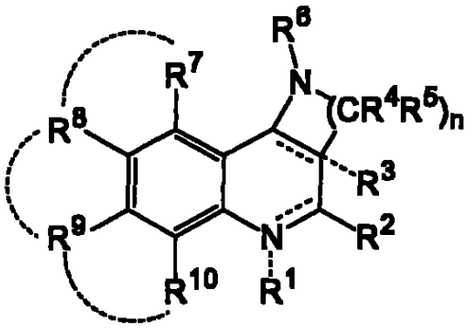
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (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: FUSED QUINOLINE DERIVATIVE AND USE THEREOF



(I)

(57) Abstract: The present invention aims at provision of a quinoline derivative having a neurokinin 2 (NK2) receptor antagonistic action and relates to a compound represented by the formula (I) wherein R^1 is a hydrogen atom and the like; R^2 is a hydrogen atom, a hydrocarbon group optionally having substituent(s) and the like; R^3 is unsubstituted (i.e., absence), a hydrogen atom and the like; R^4 and R^5 are the same or different and each is a hydrogen atom, a hydrocarbon group optionally having substituent(s), and the like; R^6 is (cyclic group optionally having substituent(s)) -carbonyl, and the like; R^7, R^8, R^9 and R^{10} are the same or different and each is a hydrogen atom, halogen and the like; or R^7 and R^8, R^8 and R^9, and R^9 and R^{10} may form a ring together with the adjacent carbon atoms; n is an integer of 1 to 5; — represents unsubstituted (i.e., absence) or a single bond; and ⎓ represents a single bond or a double bond, or a salt thereof, and the like.

WO 2005/105802 A1

DESCRIPTION

FUSED QUINOLINE DERIVATIVE AND USE THERE F

T chnical Field

The present invention relates to a novel fused quinoline compound having a superior tachykinin receptor antagonistic action, a production method thereof, a pharmaceutical composition comprising the compound, the use of the compound for a pharmaceutical agent and the like.

Background Art

Tachykinin is a generic term of a group of neuropeptides, and substance P (hereinafter SP), neurokinin A (hereinafter abbreviated as NKA) and neurokinin B (hereinafter abbreviated as NKB) in mammals are known. These peptides are known to be bound with receptors (neurokinin 1, neurokinin 2, neurokinin 3, hereinafter abbreviated as NK1, NK2, NK3, respectively) thereof present in vivo to exert various biological activities.

Particularly, the NK2 receptor antagonist is considered to be useful for the prophylaxis or treatment of neurokinin A dependent pathology, and they are considered to be useful for the prophylaxis or treatm nt of diseases such as pulmonary diseases (particularly, bronchospasm due to asthma, cough, chronic obstructive pulmonary diseases and pulmonary anaphylaxis), gastrointestinal tract diseases (particularly, enterospasm, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases, non-ulcer dyspepsia, esophageal reflux and GI tract disorders), central nervous diseases (e.g., melancholia, anxiety), urinary diseases (e.g., dysuria), analgesic diseases (e.g., neurotic pain, pain associated with inflammatory diseases such as rheumatism and the like) (Expert Opin. Ther. Targets, (2003) vol. 7(3), p.

343).

Heretofore, selective peptidic antagonists for NK2 receptor have been known (Br. J. Pharmacol., 1990, 100, 588-592 and WO 97/31941). However, these known peptidic NK2 antagonists show weak activity and metabolically unstable, and therefore, it is difficult to put to use for practical prophylactic or therapeutic agent.

As the selective non-peptidic NK2 receptor antagonist, SR 48968 (Brit. J. Pharmacol. (1992), vol. 105, p. 77), GR-159897 (Bioorg. Med. Chem. Lett. (1994), vol. 4, p. 1951), CP 96345 (Science, 1991, vol. 251, p. 435), RP 67580 (Proc. Nat. Acad. Sci. 1991, vol. 88, p. 10208), ZD 7944 (Abstracts of Papers, Part 1, 214th National Meeting of the American Chemical Society, Las Vegas, NV, Sept 7-11, 1997, MEDI 264), WO 02/38547, WO 02/38548, WO 02/083663, WO 02/083664 and the like are known.

In addition, as a quinoline derivative fused with nitrogen-containing heterocycle, the compounds described in J. Org. Chem., 2000, 65, 655-666; J. Org. Chem., 2003, 68, 442-451; Org. Lett., 2001, 3, 2189-2191; Org. Lett., 2001, 3, 4217-4220; Tetrahedron 57, 2001, 5615-5624; Tetrahedron Letters 40, 1999, 1215-1218; Tetrahedron Letters 40, 1999, 3339-3342; Heterocycles, 2004, 63, 1685-1712; US Patent No. 5,288,725, and the like are known.

Disclosure of Invention

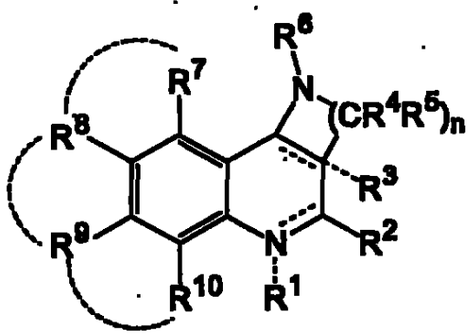
At present, a compound having a potent NK2 receptor antagonistic action, which is safe and superior in duration (e.g., absorbability, metabolism, in vivo kinetics), as a therapeutic agent f r the above-mentioned various diseases considered to be caused by hyperstimulation t NK2 receptor, has not been found.

Thus, the development of a compound having a novel chemical structure different from that of known NK2 receptor antagonists and fully satisfiable as a drug for the prophylaxis or treatment of such pathology, as well as a pharmaceutical composition containing the compound as an active ingredient has been desired.

The present invention provides a compound having a novel chemical structure different from that of known NK2 receptor antagonists, which shows a superior NK2 receptor antagonistic action and is clinically fully satisfiable from the aspects of safety and duration (e.g., absorbability, metabolism, in vivo kinetics) and the like, and a pharmaceutical composition containing the compound as an active ingredient.

Accordingly, the present invention relates to the following [1]-[24] and the like.

[1] A compound represented by the formula (I) (hereinafter sometimes to be abbreviated as compound (I))



(I)

wherein

R^1 is (1) unsubstituted (i.e., absence), (2) a hydrogen atom, (3) a hydrocarbon group optionally having substituent(s) or (4) acyl;

R^2 is (1) a hydrogen atom, (2) a hydrocarbon group optionally having substituent(s), (3) hydroxy optionally having a substituent, (4) amino optionally having

substituent(s), (5) thiol optionally having a substituent, (6) a heterocyclic group optionally having substituent(s) or (7) acyl;

R^3 is (1) unsubstituted (i.e., absence), (2) a hydrogen atom, (3) a hydrocarbon group optionally having substituent(s), (4) hydroxy optionally having a substituent, (5) amino optionally having substituent(s), (6) thiol optionally having a substituent or (7) acyl;

R^4 and R^5 are the same or different and each is (1) a hydrogen atom, (2) a hydrocarbon group optionally having substituent(s), (3) hydroxy optionally having a substituent, (4) amino optionally having substituent(s), (5) thiol optionally having a substituent or (6) acyl;

R^6 is (1) (cyclic group optionally having substituent(s))-carbonyl, (2) alkenylcarbonyl optionally having substituent(s), (3) alkylcarbonyl having substituent(s) selected from (i) cycloalkyl optionally having substituent(s), (ii) amino optionally having substituent(s) and (iii) a heterocyclic group optionally having substituent(s) or (4) a heterocyclic group optionally having substituent(s);

R^7, R^8, R^9, and R^{10} are the same or different and each is (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) cyano, (4) nitro, (5) a hydrocarbon group optionally having substituent(s), (6) hydroxy optionally having a substituent, (7) amino optionally having substituent(s), (8) thiol optionally having a substituent, (9) a heterocyclic group optionally having substituent(s) or (10) acyl; or

R^7 and R^8, R^8 and R^9, and R^9 and R^{10} may form a ring together with the adjacent carbon atoms;

n is an integer of 1 to 5;

--- represents unsubstituted (i.e., absence) or a single bond; and;

=== represents a single bond or a double bond, or a salt

thereof .

[2] The compound of the above-mentioned [1], wherein R^6 is (1) (cyclic group optionally having substituent(s))-carbonyl, (2) alkenylcarbonyl optionally having substituent(s), (3) alkylcarbonyl having substituent(s) selected from (i) cycloalkyl optionally having substituent(s) and (ii) amino optionally having substituent(s) or (4) a heterocyclic group optionally having substituent(s).

[3] The compound of the above-mentioned [1], wherein

R^1 is

(1) unsubstituted,

(2) a hydrogen atom;

(3) C_{1-6} alkyl,

(4) C_{7-12} aralkyl or

(5) C_{1-6} alkyl-carbonyl;

R^2 is

(1) a hydrogen atom,

(2) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') hydroxy, (2') C_{1-6} alkoxy, (3') C_{7-12} aralkyloxy, (4') mono- or di-C_{1-6} alkylamino, (5') N-C_{1-6} alkoxy-carbonyl-N-C_{1-6} alkylamino, (6') amino, (7') C_{1-6} alkyl-carbonylamino optionally having 1 to 3 halogens, (8') C_{7-12} aralkyloxy-carbonylamino and (9') C_{1-6} alkoxy-carbonylamino optionally having 1 to 3 halogens,

(3) C_{3-8} cycloalkyl,

(4) C_{6-10} aryl optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') halogen, (2') C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 halogens, (3') cyano, (4') C_{1-6} alkoxy-carbonyl and (5') C_{1-6} alkyl-thio,

(5) C_{1-6} alkoxy-carbonyl, or

(6) a 5- or 6-membered heterocyclic group optionally having substituent(s) selected from (1') hydroxy, (2') C_{1-6} alkyl optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyloxy, (3')

C_{7-13} aralkyl optionally having C_{1-6} alkoxy, (4') C_{7-12} aralkyloxy, (5') C_{7-12} aralkyloxy-carbonyl, (6') mono-C_{1-6} alkyl-carbamoyl and (7') C_{1-6} alkoxy-carbonyl;

R^3 is

(1) unsubstituted,

(2) a hydrogen atom or

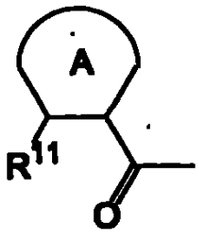
(3) C_{1-6} alkyl;

R^4 is a hydrogen atom;

R^5 is a hydrogen atom;

R^6 is

(1) a group represented by the formula



wherein ring A is cyclopentane, cyclohexane or bicyclo[2.2.2]octane;

R^{11} is

(1') amino,

(2') C_{7-12} aralkylamino,

(3') C_{1-6} alkyl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") hydroxy, (3") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (4") mono- or di-C_{1-6} alkylamino optionally substituted by hydroxy, (5") morpholino, (6") C_{1-6} alkyl-carbonylamino, (7") carbamoylamino, (8") a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group, (9") C_{6-10} arylamino, (10") (5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-carbonylamino and (11") C_{1-6} alkoxy,

(4') C_{2-6} alkenyl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") C_{6-10} aryl optionally having substituent(s) selected from halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and halogeno-C_{1-6} alkyl and (2") a 5- or 6-

membered aromatic heter cyclic gr up optionally having C_{1-6} alkyl,

(5') C_{3-8} cycloalkyl-carbonylamino,

(6') C_{6-10} aryl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") cyano, (3") C_{1-6} alkyl optionally having amino or C_{1-6} alkyl-carbonylamino, (4") halogeno-C_{1-6} alkyl, (5") hydroxy-C_{1-6} alkyl, (6") C_{1-6} alkoxy, (7") carboxy, (8") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (9") mono- or di-C_{1-6} alkylamino optionally having hydroxy or C_{1-6} alkoxy, (10") carbamoyl, (11") halogeno-C_{1-6} alkoxy, (12") C_{1-6} alkyl-carbonylamino, (13") aminosulfonyl, (14") C_{1-6} alkyl-sulfonyl and (15") a 5- or 6-membered heterocyclic group, or a fused ring group of benzene ring and 5- or 6-membered heterocycle, which may have substituent(s) selected from C_{1-6} alkyl and oxo,

(7') C_{7-12} aralkyl-carbonylamino,

(8') C_{1-6} alkoxy-carbonylamino,

(9') (5- or 6-membered heterocyclic group, or fused ring group of benzene ring and 5- or 6-membered heterocycle)-carbonylamino, which may have substituent(s) selected from (1") amino, (2") C_{1-6} alkyl, (3") halogeno-C_{1-6} alkyl, (4") C_{6-10} aryl, (5") oxo and (6") a 5- or 6-membered heterocyclic group optionally having C_{1-6} alkyl,

(10') C_{6-10} aryl-sulfonylamino,

(11') carbamoylcarbonylamino,

(12') 3-C_{1-6} alkyl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1") hydroxy, (2") carboxy, (3") C_{1-6} alkoxy, (4") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (5") C_{1-6} alkoxy-carbonylamino, (6") amino, (7") halogen, (8") carbamoyl, (9") C_{1-6} alkylsulfonyl, (10") a heterocyclic group optionally substituted by oxo and (11") C_{1-6} alkyl-carbonylamino,

(13') 3-C_{3-8} cycloalkyl-ureido,

(14′) 3-C_{6-10} aryl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1″) halogen, (2″) cyano, (3″) halogeno-C_{1-6} alkyl, (4″) C_{1-6} alkyl, (5″) C_{1-6} alkoxy, (6″) methylenedioxy, (7″) C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (8″) carbamoyl and (9″) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group,

(15′) 3-C_{1-6} alkyl-3-C_{6-10} aryl-ureido,

(16′) 3-C_{7-12} aralkyl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1″) halogen and (2″) C_{1-6} alkoxy,

(17′) 3-C_{1-6} alkoxy-ureido,

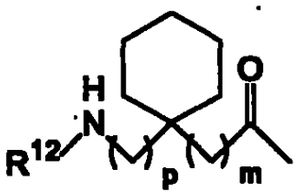
(18′) 3-C_{6-10} arylsulfonyl-ureido,

(19′) 3-(5- or 6-membered heterocyclic group, or fused ring group of benzene ring and 5- or 6-membered heterocycle)-ureido, which may have 5- or 6-membered heterocyclic group,

(20′) piperidylureido optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyl, or

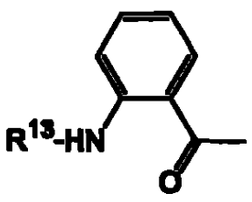
(21′) phthalimide,

(2) a group represented by the formula



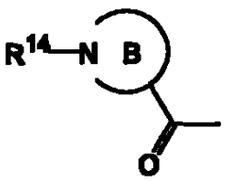
wherein R^{12} is (1′) a hydrogen atom, (2′) C_{6-10} aryl-carbonyl optionally having halogeno-C_{1-6} alkyl, (3′) C_{7-12} aralkyl-oxycarbonyl or (4′) C_{6-10} aryl-aminocarbonyl; m is 0 or 1; and p is 0 or 1,

(3) a group represented by the formula



wherein R^{13} is C_{6-10} aryl-carbonyl,

(4) a group represented by the formula

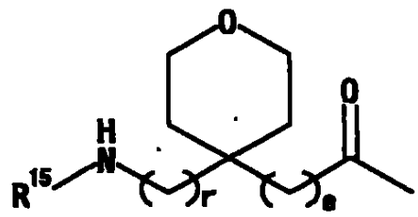


wherein ring B is a pyrrolidine ring or a piperidine ring, each optionally substituted by amino; R^{14} is (1') a hydrogen atom, (2') C_{7-12} aralkyl, (3') C_{1-6} alkyl-carbonyl, (4') C_{6-10} aryl-carbonyl, (5') C_{7-12} aralkyl-carbonyl, (6') C_{1-6} alkoxy-carbonyl or (7') C_{7-12} aralkyl-carbamoyl, (5) C_{2-6} alkenyl-carbonyl optionally having substituent(s) selected from (1') carboxy, (2') C_{1-6} alkoxy-carbonyl and (3') C_{6-10} aryl-aminocarbonyl, (6) C_{1-6} alkyl-carbonyl having substituent(s) selected from (1') amino, (2') C_{6-10} aryl-carbonylamino, (3') C_{1-6} alkoxy-carbonylamino and (4') a 5- or 6-membered heterocyclic group, or a fused ring group of benzene ring and 5- or 6-membered heterocycle, each optionally substituted by oxo,

(7) 1,2,3,4-tetrahydronaphthylcarbonyl,

(8) pyrrolidinyl having C_{7-12} aralkyl, or

(9) a group represented by the formula



wherein R^{15} is C_{6-10} aryl-carbonyl; r is 0 or 1; and s is 0 or 1;

R^7 is a hydrogen atom;

R^8 is (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) cyano, (4) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 halogens, (5) C_{6-10} aryl-carbonyl, (6) C_{1-6} alkoxy, (7) C_{6-10} aryloxy or (8) sulfamoyl;

R^9 is (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) cyano, (4) C_{1-6} alkyl or (5) C_{1-6} alkoxy;

R^{10} is (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) C_{1-6} alkyl or (4) C_{1-6} alkoxy; and

n is 2 or 3.

[4] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein

R^1 is

(1) unsubstituted,

(2) a hydrogen atom,

(3) C_{1-6} alkyl or

(4) C_{1-6} alkyl-carbonyl;

R^2 is

(1) a hydrogen atom,

(2) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') hydroxy, (2') C_{1-6} alkoxy, (3') C_{7-12} aralkyloxy, (4') mono-C_{1-6} alkylamino and (5') N-C_{1-6} alkoxy-carbonyl-N-C_{1-6} alkylamino,

(3) C_{3-8} cycloalkyl,

(4) C_{6-10} aryl optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') halogen, (2') C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 halogens, (3') cyano and (4') C_{1-6} alkoxy-carbonyl, or

(5) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group optionally having substituent(s) selected from (1') hydroxy, (2') C_{1-6} alkyl optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyloxy, (3') C_{7-12} aralkyl optionally having C_{1-6} alkoxy and (4') C_{7-12} aralkyloxy;

R^3 is

(1) unsubstituted,

(2) a hydrogen atom or

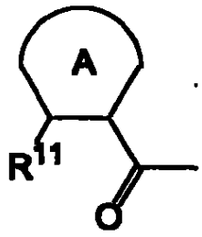
(3) C_{1-6} alkyl;

R^4 is a hydr gen atom;

R^5 is a hydrogen at m;

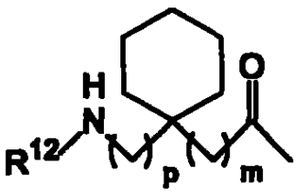
R^6 is

(1) a group represented by the formula



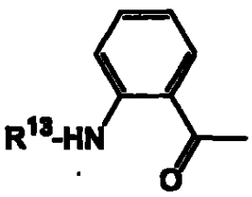
wherein ring A is cyclopentane, cyclohexane or bicyclo[2.2.2]octane; R^{11} is (1') amino, (2') C_{7-12} aralkylamino, (3') C_{1-6} alkyl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") hydroxy, (3") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (4") di-C_{1-6} alkylamino and (5") morpholino, (4') C_{3-8} cycloalkyl-carbonylamino, (5') C_{6-10} aryl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") cyano, (3") C_{1-6} alkyl, (4") halogeno-C_{1-6} alkyl, (5") hydroxy-C_{1-6} alkyl, (6") C_{1-6} alkoxy, (7") carboxy and (8") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (6') C_{7-12} aralkyl-carbonylamino, (7') C_{1-6} alkoxy-carbonylamino, (8') (5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-carbonylamino, (9') piperidinocarbonylamino, (10') C_{6-10} aryl-sulfonylamino, (11') 3-C_{1-6} alkyl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1") hydroxy, (2") carboxy, (3") C_{1-6} alkoxy and (4") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (12') 3-C_{3-8} cycloalkyl-ureido, (13') 3-C_{6-10} aryl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") cyano, (3") halogeno-C_{1-6} alkyl, (4") C_{1-6} alkyl, (5") C_{1-6} alkoxy and (6") methylenedioxy, (14') 3-C_{7-12} aralkyl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1") halogen and (2") C_{1-6} alkoxy, (15') 3-(5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-ureido, (16') piperidylureido, preferably piperidinoureido, optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyl or (17') phthalimide,

(2) a group represented by the formula



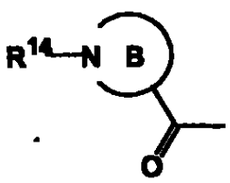
wherein R^{12} is (1') a hydrogen atom, (2') C_{6-10} aryl-carbonyl optionally having halogeno-C_{1-6} alkyl or (3') C_{7-12} aralkyl-oxycarbonyl; m is 0 or 1; and p is 0 or 1,

(3) a group represented by the formula



wherein R^{13} is C_{6-10} aryl-carbonyl,

(4) a group represented by the formula



wherein ring B is a pyrrolidine ring or a piperidine ring; R^{14} is (1') a hydrogen atom, (2') C_{7-12} aralkyl, (3') C_{1-6} alkyl-carbonyl, (4') C_{6-10} aryl-carbonyl, (5') C_{7-12} aralkyl-carbonyl or (6') C_{1-6} alkoxy-carbonyl,

(5) C_{2-6} alkenyl-carbonyl optionally having substituent(s) selected from (1') carboxy, (2') C_{1-6} alkoxy-carbonyl and (3') C_{6-10} aryl-aminocarbonyl,

(6) C_{1-6} alkyl-carbonyl having substituent(s) selected from (1') amino, (2') C_{6-10} aryl-carbonylamino and (3') C_{1-6} alkoxy-carbonylamino,

(7) 1,2,3,4-tetrahydronaphthylcarbonyl or

(8) pyrrolidinyl having C_{7-12} aralkyl;

R^7 is a hydrogen at m;

R^8 is (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) cyan , (4) C_{1-6} alkyl optionally having 1 t 3 halogens, (5) C_{6-10}

23

aryl-carbonyl, (6) C_{1-6} alk xy or (7) C_{6-10} aryloxy;

R^9 is (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) cyano, (4) C_{1-6} alkyl or (5) C_{1-6} alkoxy;

R^{10} is (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) C_{1-6} alkyl or (4) C_{1-6} alkoxy; and

n is 2 or 3.

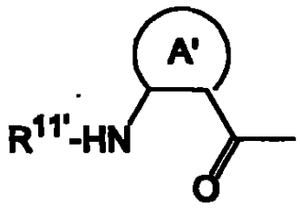
[5] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein R^1 is a hydrogen atom.

[6] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein R^2 is (1) C_{1-6} alkyl optionally having substituent(s) selected from (1') C_{1-6} alkoxy and (2') mono-C_{1-6} alkylamino, (2) C_{3-8} cycloalkyl, (3) C_{6-10} aryl optionally having halogen or (4) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group optionally having C_{1-6} alkyl.

[7] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein R^3 is (1) a hydrogen atom or (2) C_{1-6} alkyl.

[8] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein R^6 is

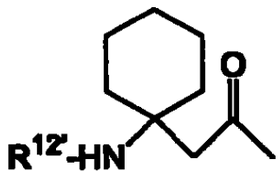
(1) a group represented by the formula



wherein ring A' is cyclohexane or bicyclo[2.2.2]octane, $R^{11'}$ is (1') C_{1-6} alkyl-carbonyl optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") hydroxy, (3") C_{1-6} alkoxy-carbonyl and (4") morpholino, (2') C_{6-10} aryl-carbonyl optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") cyano, (3") C_{1-6} alkyl, (4") halogeno-C_{1-6} alkyl, (5") hydroxy-C_{1-6} alkyl, (6") C_{1-6} alkoxy and (7") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (3') C_{7-12} aralkyl-carbonyl, (4') (5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-carbonyl, (5') C_{1-6} alkyl-aminocarbonyl optionally

having substituent(s) selected from (1″) hydroxy, (2″) C_{1-6} alkoxy and (3″) C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (6′) C_{3-8} cycloalkyl-aminocarbonyl, (7′) C_{6-10} aryl-aminocarbonyl optionally having substituent(s) selected from (1″) halogen, (2″) cyano, (3″) halogeno-C_{1-6} alkyl, (4″) C_{1-6} alkyl, (5″) C_{1-6} alkoxy and (6″) methylenedioxy, (8′) C_{7-12} aralkyl-aminocarbonyl optionally having substituent(s) selected from (1″) halogen and (2″) C_{1-6} alkoxy, (9′) (5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-aminocarbonyl or (10′) piperidylaminocarbonyl, preferably piperidinoaminocarbonyl optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyl, or

(2) a group represented by the formula



wherein $R^{12'}$ is C_{6-10} aryl-carbonyl.

[9] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein R^8 is a hydrogen atom or halogen.

[10] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein R^9 is a hydrogen atom or halogen.

[11] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein R^{10} is a hydrogen atom or halogen.

[12] The compound of the above-mentioned [1] or [2], wherein n is 2.

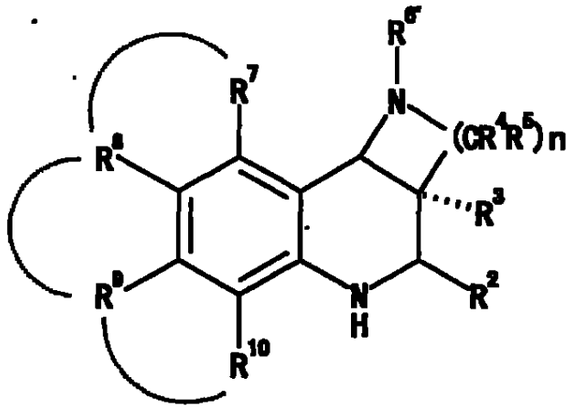
[13] N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide,

N-phenyl-N′-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea,

2-methyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrr lo[3,2-c]quinolin-1-

yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide,
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-1,2,3-benzotriazole-5-carboxamide,
4-(1H-imidazol-2-yl)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide,
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]urea or
4-cyano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide.

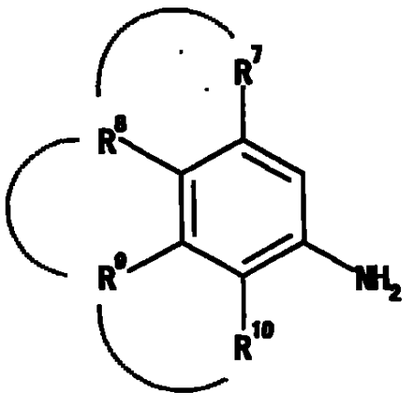
[14] A production method of a compound represented by the formula (Ic)



(Ic)

wherein $R^{6'}$ is (1) (cyclic group optionally having substituent(s))-carbonyl, (2) alkenylcarbonyl optionally having substituent(s) or (3) alkylcarbonyl having substituent(s) selected from (i) cycloalkyl optionally having substituent(s) and (ii) amino optionally having substituent(s), and other symbols are as defined in the above-mentioned [1], or a salt thereof, which comprises (1) subjecting a compound represented by the formula

(II)



(II)

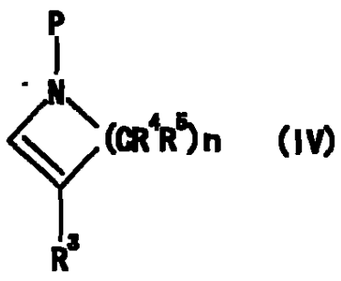
wherein each symbol is as defined in the above-mentioned [1], or a salt thereof,

a compound represented by the formula (III)

R^2-CHO (III)

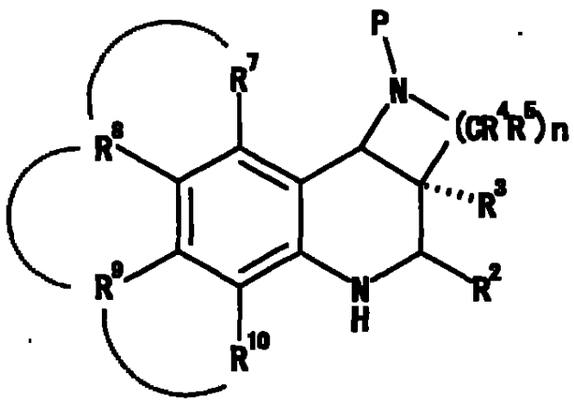
wherein R^2 is as defined in the above-mentioned [1], or a salt thereof, and

a compound represented by the formula (IV)



(IV)

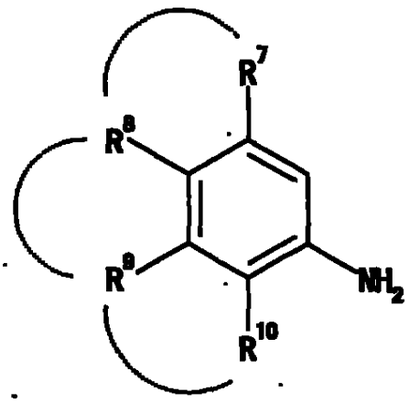
wherein P is a protecting group, and other symbols are as defined in the above-mentioned [1], or a salt thereof to a condensation reaction to give a compound represented by the formula (Ia)



(Ia)

wherein each symbol is as defined above, r a salt there f, and then eliminating the protecting group P, or

(2) subjecting a compound represented by the formula (II)



(II)

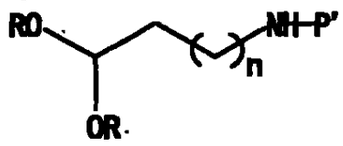
wherein each symbol is as defined above, or a salt thereof,

a compound represented by the formula (III)

R^2-CHO (III)

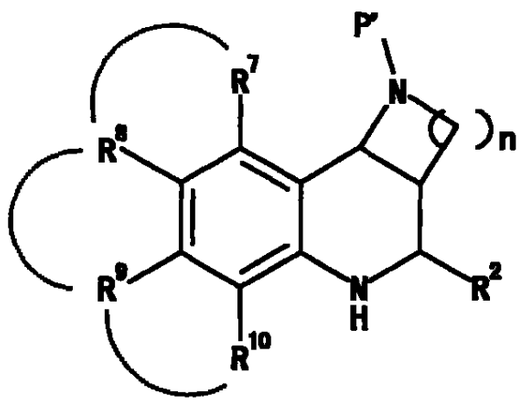
wherein R^2 is as defined above, or a salt thereof, and

a compound represented by the formula (V)



(V)

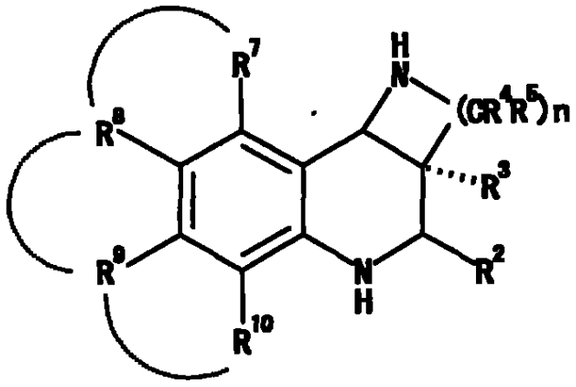
wherein Rs are the same or different and each is C_{1-6} alkyl, P' is a protecting group, and n is as defined in the above-mentioned [1], or a salt thereof to a condensation reaction to give a compound represented by the formula (Ib)



(Ib)

wherein each symbol is as defined above, or a salt thereof, and then eliminating the protecting group P', and

reacting a compound represented by the formula (VI)



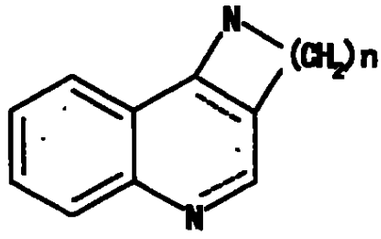
(VI)

wherein each symbol is as defined above, or a salt thereof, which is obtained in the above (1) or (2), with a compound represented by the formula (VII)

$R^{6'}$-OH (VII)

wherein $R^{6'}$ is as defined above, or a salt thereof.

[15] A NK2 receptor antagonist comprising a compound having a partial structure represented by the formula



wherein n is an integer of 1 to 5; and

--- represents a single bond or a double bond, or a salt thereof.

[16] A prodrug of the compound of the above-mentioned [1] or [2].

[17] A pharmaceutical agent comprising the compound of the above-mentioned [1] or [2] or a prodrug thereof.

[18] The pharmaceutical agent of the above-mentioned [17], which is a NK2 receptor antagonist.

[19] The pharmaceutical agent of the above-mentioned

[17], which is an agent for the prophylaxis or treatment of functional gastrointestinal diseases.

[20] The pharmaceutical agent of the above-mentioned [17], which is an agent for the prophylaxis or treatment of irritable bowel syndrome or nonulcer dyspepsia.

[21] A method of antagonizing a NK2 receptor, which comprises administering an effective amount of the compound of the above-mentioned [1] or [2] or a prodrug thereof to a mammal.

[22] A method of preventing or treating functional gastrointestinal diseases, which comprises administering an effective amount of the compound of the above-mentioned [1] or [2] or a prodrug thereof to a mammal.

[23] Use of the compound of the above-mentioned [1] or [2] or a prodrug thereof for the production of a NK2 receptor antagonist.

[24] Use of the compound of the above-mentioned [1] or [2] or a prodrug thereof for the production of an agent for the prophylaxis or treatment of functional gastrointestinal diseases.

Detailed Description of the Invention

Since the compound (I), a salt thereof and a prodrug thereof according to the present invention have a NK2 receptorantagonistic action and show less toxicity, they are particularly useful as agents for the prophylaxis or treatment of functional gastrointestinal diseases (e.g., irritable bowel syndrome, nonulcer dyspepsia and the like.

Best Mode for Carrying Out the Invention

The present invention is explained in detail in the following.

As the "halogen", for example, fluorine, chlorine, bromine, iodine atom and the like can be mentioned.

As the "hydrocarbon group optionally having

substituent(s)" for R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 or R^{10}, for example,

(1) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(2) C_{2-6} alkenyl (e.g., ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(3) C_{2-6} alkynyl (e.g., ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(4) C_{3-8} cycloalkyl (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl (i.e., C_{3-6} cycloalkyl), cycloheptyl, cyclooctyl, bicyclo[2.2.2]octyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(5) C_{6-10} aryl (e.g., phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(6) C_{7-12} aralkyl (e.g., benzyl, phenethyl, 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, and the like can be mentioned.

As the "acyl" for by R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 or R^{10}, for example,

(1) C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, butylcarbonyl, isobutylcarbonyl, sec-butylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, pentylcarbonyl, hexylcarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(2) C_{2-6} alkenyl-carbonyl (e.g., ethenylcarb nyl, 1-pr penylcarbonyl, 2-propenylcarb nyl etc.) optionally

having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A t be mentioned later,

(3) C_{2-6} alkynyl-carb nyl (e.g., ethynylcarbonyl, 1-propynylcarbonyl, 2-propynylcarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(4) C_{3-6} cycloalkyl-carbonyl (e.g., cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(5) C_{6-10} aryl-carbonyl (e.g., benzoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(6) C_{7-12} aralkyl-carbonyl (e.g., benzylcarbonyl, phenethylcarbonyl, 1-naphthylmethylcarbonyl, 2-naphthylmethylcarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(7) C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, hexyloxycarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(8) C_{2-6} alkenyloxy-carbonyl (e.g., ethenyloxycarbonyl, 1-propenyloxycarbonyl, 2-propenyloxycarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(9) C_{2-6} alkynyloxy-carbonyl (e.g., ethynyloxycarbonyl, 1-propynyloxycarbonyl, 2-propynyloxycarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(10) C_{3-6} cycloalkyloxy-carbonyl (e.g., cyclopropyloxycarbonyl, cyclobutyloxycarbonyl, cyclopentyloxycarbonyl, cyclohexyloxycarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(11) C_{6-10} aryloxy-carbonyl (e.g., phenoxycarbonyl, 1-naphthyloxycarbonyl, 2-naphthyloxycarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(12) C_{7-12} aralkyloxy-carbonyl (e.g., benzyloxycarbonyl, phenethyloxycarbonyl, 1-naphthylmethoxycarbonyl, 2-naphthylmethoxycarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(13) carbamoyl optionally mono- or di-substituted by (1') C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (2') C_{2-6} alkenyl (e.g., ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (3') C_{2-6} alkynyl (e.g., ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (4') C_{3-6} cycloalkyl (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (5') C_{6-10} aryl (e.g., phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (6') C_{7-12} aralkyl (e.g., benzyl, phenethyl, 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group

A to be mentioned later, (7') C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, butylcarbonyl, isobutylcarbonyl, sec-butylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, pentylcarbonyl, hexylcarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (8') C_{2-6} alkenyl-carbonyl (e.g., ethenylcarbonyl, 1-propenylcarbonyl, 2-propenylcarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (9') C_{2-6} alkynyl-carbonyl (e.g., ethynylcarbonyl, 1-propynylcarbonyl, 2-propynylcarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (10') C_{3-8} cycloalkyl-carbonyl (e.g., cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (11') C_{6-10} aryl-carbonyl (e.g., benzoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (12') C_{7-12} aralkyl-carbonyl (e.g., benzylcarbonyl, phenethylcarbonyl, 1-naphthylmethylcarbonyl, 2-naphthylmethylcarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (13') C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, hexyloxycarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (14') C_{2-6} alkenyloxy-carbonyl (e.g., ethenyloxycarbonyl, 1-propenyloxycarbonyl, 2-propenyloxycarbonyl etc.) optionally having 1 to 5

substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (15') C_{2-6} alkynyloxy-carbonyl (e.g., ethynyloxycarbonyl, 1-propynyloxycarbonyl, 2-propynyloxycarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (16') C_{3-6} cycloalkyloxy-carbonyl (e.g., cyclopropyloxycarbonyl, cyclobutyloxycarbonyl, cyclopentyloxycarbonyl, cyclohexyloxycarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, (17') C_{6-10} aryloxy-carbonyl (e.g., phenoxycarbonyl, 1-naphthyloxycarbonyl, 2-naphthyloxycarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later, and (18') C_{7-12} aralkyloxy-carbonyl (e.g., benzyloxycarbonyl, phenethyloxycarbonyl, 1-naphthylmethoxycarbonyl, 2-naphthylmethoxycarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the substituent group A to be mentioned later,

(14) sulfamoyl,

and the like can be mentioned.

Substituent group A:

(1) C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (2') hydroxy, (3') amino, (4') C_{6-10} aryl-carbonylamino (e.g., phenylcarbonylamino, stylylcarbonylamino, naphthylcarbonylamino etc.) optionally having halogeno-C_{1-6} alkyl (e.g., trifluoromethyl etc.), (5') C_{7-12} aralkyl-oxycarbonylamino (e.g., benzyl xycarbonylamino etc.), (6') C_{1-6} alkyl-carb nyl xy (e.g., acet xy, ethylcarbonyloxy, propylcarbonyloxy, isopropylcarbonyloxy,

butylcarbonyloxy, isobutylcarbonyloxy, s c-butylcarbonyloxy, tert-butylcarbonyl xy, pentylcarbonyloxy, hexylcarbonyloxy etc.),

(2) C_{2-6} alkenyl (e.g., ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl etc.),

(3) C_{2-6} alkynyl (e.g., ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl etc.),

(4) C_{6-10} aryl (e.g., phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl etc.),

(5) C_{7-19} aralkyl (e.g., benzyl, phenethyl, 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl, trityl etc.) optionally having 1 to 3 C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexyloxy etc.),

(6) hydroxy,

(7) C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexyloxy etc.),

(8) C_{6-10} aryloxy (e.g., phenoxy, 1-naphthyloxy, 2-naphthyloxy etc.),

(9) C_{7-12} aralkyloxy (e.g., benzyloxy, phenethyloxy, 1-naphthylmethoxy, 2-naphthylmethoxy etc.),

(10) C_{1-6} alkyl-carbonyloxy (e.g., acetoxy, ethylcarbonyloxy, propylcarbonyloxy, isopropylcarbonyloxy, butylcarbonyloxy, isobutylcarbonyloxy, sec-butylcarbonyloxy, tert-butylcarbonyloxy, pentylcarbonyloxy, hexylcarbonyloxy etc.),

(11) C_{2-6} alkenyl-carbonyloxy (e.g., ethenylcarbonyloxy, 1-propenylcarbonyloxy, 2-propenylcarbonyloxy etc.),

(12) C_{2-6} alkynyl-carbonyloxy (e.g., ethynylcarbonyloxy, 1-propynylcarbonyloxy, 2-propynylcarbonyloxy etc.),

(13) C_{1-6} alkylthio (e.g., methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentylthio, hexylthio etc.),

(14) C_{6-10} arylthio (e.g., phenylthio, 1-naphthylthio, 2-naphthylthio etc.),

(15) C_{7-12} aralkylthio (e.g., benzylthio, phenethylthio, 1-naphthylmethylthio, 2-naphthylmethylthio etc.),

(16) carboxy,

(17) C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, butylcarbonyl, isobutylcarbonyl, sec-butylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, pentylcarbonyl, hexylcarbonyl etc.),

(18) C_{2-6} alkenyl-carbonyl (e.g., ethenylcarbonyl, 1-propenylcarbonyl, 2-propenylcarbonyl etc.),

(19) C_{2-6} alkynyl-carbonyl (e.g., ethynylcarbonyl, 1-propynylcarbonyl, 2-propynylcarbonyl etc.),

(20) C_{6-10} aryl-carbonyl (e.g., benzoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl etc.),

(21) C_{7-12} aralkyl-carbonyl (e.g., benzylcarbonyl, phenethylcarbonyl, 1-naphthylmethylcarbonyl, 2-naphthylmethylcarbonyl etc.),

(22) C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, hexyloxycarbonyl etc.),

(23) C_{2-6} alkenyloxy-carbonyl (e.g., ethenyloxycarbonyl, 1-propenyloxycarbonyl, 2-propenyloxycarbonyl etc.),

(24) C_{2-6} alkynyloxy-carbonyl (e.g., ethynyloxycarbonyl, 1-propynyloxycarbonyl, 2-propynyloxycarbonyl etc.),

(25) C_{6-10} aryloxy-carbonyl (e.g., phenoxycarbonyl, 1-naphthyloxycarbonyl, 2-naphthyloxycarbonyl etc.),

(26) C_{7-12} aralkyloxy-carbonyl (e.g., benzyloxycarbonyl, phenethyloxycarbonyl, 1-naphthylmethoxycarbonyl, 2-naphthylmethoxycarbonyl etc.),

(27) carbamoyl,

(28) mono-C_{1-6} alkyl-carbamoyl (e.g., methylcarbamoyl,

ethylcarbamoyl, propylcarbamoyl, isopropylcarbamoyl, butylcarbamoyl, isobutylcarbamoyl, sec-butylcarbamoyl, tert-butylcarbamoyl, pentylcarbamoyl, hexylcarbamoyl etc.),

(29) di-C_{1-6} alkyl-carbamoyl (e.g., dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, dipropylcarbamoyl, N-ethyl-N-methylcarbamoyl etc.),

(30) C_{6-10} aryl-carbamoyl (herein sometimes to be abbreviated as C_{6-10} aryl-aminocarbonyl) (e.g., phenylcarbamoyl, naphthylcarbamoyl etc.),

(31) C_{7-12} aralkyl-carbamoyl (e.g., benzylcarbamoyl, phenethylcarbamoyl, naphthylmethylcarbamoyl etc.),

(32) C_{1-6} alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, sec-butylsulfonyl, tert-butylsulfonyl etc.),

(33) C_{2-6} alkenylsulfonyl (e.g., ethenylsulfonyl, 1-propenylsulfonyl, 2-propenylsulfonyl etc.),

(34) C_{2-6} alkynylsulfonyl (e.g., ethynylsulfonyl, 1-propynylsulfonyl, 2-propynylsulfonyl etc.),

(35) amino,

(36) mono-C_{1-6} alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, isobutylamin , sec-butylamino, tert-butylamino, pentylamino, hexylamino etc.),

(37) di-C_{1-6} alkylamino (e.g., dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, N-ethyl-N-methylamino etc.),

(38) mono-C_{2-6} alkenylamino (e.g., ethenylamino, 1-propenylamino, 2-propenylamino etc.),

(39) di-C_{2-6} alkenylamino (e.g., diethenylamino, di(1-propenyl)amino, di(2-propenyl)amino etc.),

(40) mono-C_{2-6} alkynylamino (e.g., ethynylamino, 1-propynylamino, 2-propynylamino etc.),

(41) di-C_{2-6} alkynylamino (e.g., diethynylamino, di(1-propynyl)amino, di(2-propynyl)amino etc.),
(42) C_{6-10} arylamino (e.g., phenylamino etc.),
(43) C_{7-12} aralkylamino (e.g., benzylamino etc.),
(44) C_{1-6} alkyl-carbonylamino (e.g., acetylamino, ethylcarbonylamino, propylcarbonylamino, isopropylcarbonylamino, butylcarbonylamino, isobutylcarbonylamino, sec-butylcarbonylamino, tert-butylcarbonylamino, pentylcarbonylamino, hexylcarbonylamino etc.) optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (2') C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, hexyloxycarbonyl etc.), (3') mono- or di-C_{1-6} alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, isobutylamino, sec-butylamino, tert-butylamino, pentylamino, hexylamino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, N-ethyl-N-methylamino) optionally substituted by hydroxy, (4') hydroxy, (5') C_{1-6} alkyl-carbonylamino (e.g., acetylamino, ethylcarbonylamino, propylcarbonylamino, isopropylcarbonylamino, butylcarbonylamino, isobutylcarbonylamino, sec-butylcarbonylamino, tert-butylcarbonylamino, pentylcarbonylamino, hexylcarbonylamino etc.), (6') carbamoylamino, (7') a heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is the same as the "heterocyclic group" of the "heterocyclic group optionally having substituent(s)" defined below), (8') C_{6-10} arylamino (e.g., phenylamino etc.), (9') (heterocyclic group)-carbonylamin (wherein the heter cyclic gr up is the same as the "heterocyclic group" of the "heterocyclic

group optionally having substituent(s)" defined below), and (10') C_{1-6} alk xy (e.g., methoxy, eth xy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexyloxy etc.),

(45) C_{3-8} cycloalkyl-carbonylamino (e.g., cyclopropylcarbonylamino, cyclobutylcarbonylamino, cyclopentylcarbonylamino, cyclohexylcarbonylamino etc.),

(46) C_{2-6} alkenyl-carbonylamino (e.g., ethenylcarbonylamino, 1-propenylcarbonylamino, 2-propenylcarbonylamino etc.) optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') C_{6-10} aryl (e.g., phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl) optionally having 1 to 3 substituents selected from halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, thyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.), C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexyloxy etc.) and halogeno-C_{1-6} alkyl (e.g., trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl), and (2') a heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is the same as the "heterocyclic group" of the "heterocyclic group optionally having substituent(s)" defined below) optionally having C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl),

(47) C_{2-6} alkynyl-carbonylamino (e.g., ethynylcarbonylamino, 1-propynylcarbonylamino, 2-propynylcarbonylamino etc.),

(48) C_{6-10} aryl-carbonylamino (e.g., phenylcarbonylamino, stylylcarbonylamino, naphthylcarbonylamino etc.) optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (2') C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl

etc.) optionally having 1 to 3 substituents selected from halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), hydroxy, amino and C_{1-6} alkyl-carbonylamino (e.g., acetylamino, ethylcarbonylamino, propylcarbonylamino, isopropylcarbonylamino, butylcarbonylamino, isobutylcarbonylamino, sec-butylcarbonylamino, tert-butylcarbonylamino, pentylcarbonylamino, hexylcarbonylamino), (3') C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexyloxy etc.) optionally having 1 to 3 halogens (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (4') C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, hexyloxycarbonyl etc.), (5') cyano, (6') carboxy, (7') mono- or di-C_{1-6} alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, isobutylamino, sec-butylamino, tert-butylamino, pentylamino, hexylamino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, N-ethyl-N-methylamino) optionally having 1 to 3 substituents selected from hydroxy and C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexyloxy), (8') carbamoyl, (9') C_{1-6} alkyl-carbonylamino (e.g., acetylamino, ethylcarbonylamino, propylcarbonylamino, isopropylcarbonylamino, butylcarbonylamino, isobutylcarbonylamino, sec-butylcarbonylamino, tert-butylcarbonylamino, pentylcarbonylamino, hexylcarbonylamino), (10') aminosulfonyl, (11') C_{1-6} alkyl-sulfonyl (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, sec-butylsulfonyl, tert-butylsulfonyl, pentylsulfonyl,

hexylsulfonyl) and (12') a heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is the same as the "heterocyclic group" of the "heterocyclic group optionally having substituent(s)" defined below) optionally having 1 to 3 substituents selected from C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl) and oxo(=O),
(49) C_{7-12} aralkyl-carbonylamino (e.g., benzylcarbonylamino, phenethylcarbonylamino etc.),
(50) (heterocyclic group (wherein the heterocyclic gr up is the same as the "heterocyclic group" of the "heterocyclic group optionally having substituent(s)" defined below))-carbonylamino (e.g., thienylcarbonylamino, pyridylcarbonylamino, piperidylcarbonylamino (e.g., piperidinocarbonylamino etc.), pyrazinylcarbonylamino, imidazolylcarbonylamino, benzimidazolylcarbonylamino, 1H-benzotriazolylcarbonylamino, indolylcarbonylamino, pyranylcarbonylamino, furanylcarbonylamino, 1,2,3,6-tetrahydropyrimidinylcarbonylamino, tetrazolylcarbonylamino, pyrazolylcarbonylamino, quinoxalinylcarbonylamino, quinolylcarbonylamino, imidazo[1,2-a]pyridylcarbonylamino, benzothiazolylcarbonylamino, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinylcarbonylamino, pyrimidinylcarbonylamino, 1,2,4-triazolylcarbonylamino, 2,3-dihydro-1-benzofuranylcarbonylamino, 2,1-benzoisoxazolylcarbonylamino etc.), which may have 1 to 3 substituents selected from (1') amino, (2') C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl), (3') halogeno-C_{1-6} alkyl (e.g., trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl), (4') C_{6-10} aryl (e.g., phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl), (5') oxo(=O) and (6') a heterocyclic group (wherein the

heterocyclic group is the same as the "heterocyclic group" of the "heterocyclic group optionally having substituent(s)" defined below) optionally having C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl),

(51) C_{1-6} alkyl-sulfonylamino (e.g., methylsulfonylamino, ethylsulfonylamino, propylsulfonylamino, isopropylsulfonylamino, butylsulfonylamino, isobutylsulfonylamino, sec-butylsulfonylamino, tert-butylsulfonylamino, pentylsulfonylamino, hexylsulfonylamino etc.),

(52) C_{2-6} alkenyl-sulfonylamino (e.g., ethenylsulfonylamino, 1-propenylsulfonylamino, 2-propenylsulfonylamino etc.),

(53) C_{2-6} alkynyl-sulfonylamino (e.g., ethynylsulfonylamino, 1-propynylsulfonylamino, 2-propynylsulfonylamino etc.),

(54) C_{6-10} aryl-sulfonylamino (e.g., phenylsulfonylamino, naphthylsulfonylamino etc.),

(55) C_{7-12} aralkyl-sulfonylamino (e.g., benzylsulfonylamino etc.),

(56) C_{1-6} alkoxy-carbonylamino (e.g., methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, propoxycarbonylamino, isopropoxycarbonylamino, butoxycarbonylamino, isobutoxycarbonylamino, sec-butoxycarbonylamino, tert-butoxycarbonylamino, pentoxycarbonylamino, hexyloxycarbonylamino etc.) optionally having 1 to 3 halogens (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine),

(57) N-C_{1-6} alkoxy-carbonyl-N-C_{1-6} alkylamino (e.g., N-tert-butoxycarbonyl-N-methylamino, N-methoxycarbonyl-N-methylamino etc.),

(58) C_{6-10} aryloxy-carbonylamino (e.g., phenoxycarbonylamino etc.),

(59) C_{7-12} aralkyloxy-carb nylamino (e.g., benzyloxycarbonylamin etc.),
(60) carbamoylcarbonylamino,
(61) 3-C_{1-6} alkyl-ureido (e.g., 3-methylureido, 3-ethylureido, 3-propylureido, 3-isopropylureido, 3-butylureido, 3-pentylureido, 3-isopentylureido, 3-hexylureido etc.) optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexyloxy etc.), (2') C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, hexyloxycarbonyl etc.), (3') carboxy, (4') hydroxy, (5') C_{1-6} alkoxy-carbonylamino (e.g., methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, propoxycarbonylamino, isopropoxycarbonylamino, butoxycarbonylamino, isobutoxycarbonylamino, sec-butoxycarbonylamino, tert-butoxycarbonylamino, pentoxycarbonylamino, hexyloxycarbonylamino), (6') amino, (7') halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (8') carbamoyl, (9') C_{1-6} alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, sec-butylsulfonyl, tert-butylsulfonyl etc.), (10') a heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is the same as the "heterocyclic group" of the "heterocyclic group optionally having substituent(s)" defined below) optionally substituted by oxo, and (11') C_{1-6} alkyl-carbonylamino (e.g., acetylamino, ethylcarbonylamino, propylcarbonylamino, isopropylcarbonylamino, butylcarbonylamino, isobutylcarbonylamino, sec-butylcarbonylamino, tert-butylcarbonylamino,

pentylcarbonylamino, hexylcarbonylamino etc.),
(62) 3-C_{3-8} cycloalkyl-ureido (e.g., 3-cyclopentylureido, 3-cyclobutylureido, 3-cyclopentylureido, 3-cyclohexylureido, 3-cycloheptylureido, 3-cyclooctylureido etc.),
(63) 3-C_{6-10} aryl-ureido (e.g., 3-phenylureido, 3-naphthylureido etc.) optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (2') cyano, (3') C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally having 1 to 3 halogens (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (4') C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexyloxy etc.), (5') C_{1-4} alkylenedioxy (e.g., $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2O-$ etc.), (6') C_{1-6} alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, hexyloxycarbonyl), (7') carbamoyl and (8') a heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is the same as the "heterocyclic group" of the "heterocyclic group optionally having substituent(s)" defined below),
(64) 3-C_{1-6} alkyl-3-C_{6-10} aryl-ureido (wherein, as the C_{1-6} alkyl moiety, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl and the like can be mentioned, and as the C_{6-10} aryl moiety, for example, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and the like can be mentioned, specifically, 3-methyl-3-phenylureido and the like can be mentioned),
(65) 3-C_{7-12} aralkyl-ureido (e.g., 3-benzylureido, 3-phenethylureido etc.) optionally having 1 to 3

substituents selected fr m (1') hal gen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (2') cyano, (3') C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) optionally having 1 to 3 halogens (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (4') C_{1-6} alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexyloxy etc.), and (5') C_{1-4} alkylenedioxy (e.g., $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2O-$ etc.),

(66) 3-C_{1-6} alkoxy-ureido (e.g., 3-methoxyureido, 3-ethoxyureido, 3-propoxyureido, 3-isopropoxyureido, 3-butoxyureido, 3-isobutoxyureido, 3-(sec-butoxy)ureido, 3-(tert-butoxy)ureido, 3-pentoxyureido, 3-hexyloxyureido),

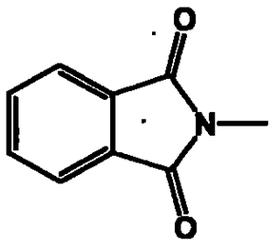
(67) 3-C_{6-10} arylsulfonyl-ureido (e.g., 3-(phenylsulfonyl)ureido, 3-(1-naphthylsulfonyl)ureido, 3-(2-naphthylsulfonyl)ureido),

(68) 3-(heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is the same as the "heterocyclic group" of the "heterocyclic group optionally having substituent(s)" defined below))-ureido (e.g., 2-pyridylureido, 3-pyridylureido, 4-pyridylureido, 3-(1H-benzotriazolyl)-ureido) optionally having 1 to 3 substituents selected from C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) and a heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is the same as the "heterocyclic group" of the "heterocyclic group optionally having substituent(s)" defined below),

(69) piperidylureido optionally having 1 to 3 C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, butylcarbonyl, isobutylcarbonyl, sec-butylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, pentylcarbonyl,

hexylcarbonyl),

(70) phthalimide:



(71) a heterocyclic group (wherein the heterocyclic group is the same as the "heterocyclic group" of the "heterocyclic group optionally having substituent(s)" defined below, and for example, a 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group such as furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl and the like, and a 8- to 12-membered aromatic fused heterocyclic group such as benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzo[b]thienyl, indolyl, 3H-indolyl, indolinyl, isoindolyl, isoindolinyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzisoxazolyl, 2,1-benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzopyranyl, 1,2-benzisothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, purinyl, buterizinyl, carbazolyl, α-carbolinyl, β-carbolinyl, γ-carbolinyl, acrydinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathiinyl, thianthrenyl, phenathridinyl, phenathrolinyl, indolizinyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, imidaz [1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 1,2,4-triaz lo[4,3-a]pyridyl, 1,2,4-triaz lo[4,3-

b]pyridazinyl, benzoxazinyl and the like, and a 3- to 8-membered saturated or unsaturated non-aromatic heterocyclic group such as oxiranyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, pyranyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thiolanyl, piperidyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, 3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrolyl, homopiperidyl, homopiperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyrimidinyl and the like, and the like, or a non-aromatic heterocyclic group wherein the double bonds of the aforementioned aromatic monocyclic heterocyclic group or aromatic fused heterocyclic group are partly or entirely saturated, such as dihydropyridyl, dihydropyrimidyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinyl, 2,3-dihydro-1-benzofuranyl, 1,3-benzodioxaindanyl, chromenyl and the like, and the like can be mentioned)

(72) halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine),

(73) azide,

(74) nitro,

(75) cyano,

(76) oxo(=O),

(77) C_{1-6} alkylene (e.g., C_{1-4} alkylene such as $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, and the like),

(78) C_{1-4} alkylenedioxy (e.g., $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2O-$ and the like)

(79) a group represented by the formula: $R^{12}-NH-(CH_2)p-$ wherein R^{12} is (1') a hydrogen atom, (2') C_{6-10} aryl-carbonyl (e.g., benzoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl) optionally having 1 to 3 halogeno-C_{1-6} alkyl (e.g., trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl), (3') C_{7-12} aralkyl-oxycarbonyl (e.g., benzyloxycarbonyl, phenethyloxycarbonyl, 1-naphthylmethoxycarbonyl, 2-naphthylmethoxycarbonyl) or (4') C_{6-10} aryl-aminocarbonyl

(e.g., phenylaminocarbonyl, 1-naphthylaminocarbonyl, 2-naphthylaminocarbonyl), and p is 0 or 1,

(80) a group represented by the formula: R^{15}-NH-$(CH_2)_r$- wherein R^{15} is C_{6-10} aryl-carbonyl (e.g., benzoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl), and r is 0 or 1,

The above-mentioned substituent group A further optionally has 1 to 3 substituents selected from the substituent group A as defined above at substitutable position.

As the substituent of the "hydroxy optionally having a substituent" for R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 or R^{10}, for example, the aforementioned "hydrocarbon group optionally having substituent(s)" for R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 or R^{10} can be mentioned.

As the substituent of the "amino optionally having substituent(s)" for R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 or R^{10}, for example, the aforementioned "hydrocarbon group optionally having substituent(s)" for R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 or R^{10} can be mentioned, and the number of substituents is 1 or 2.

As the "thiol optionally having a substituent" for R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 or R^{10}, for example, a group represented by the formula $-SR^{20}$ (wherein R^{20} is a hydrocarbon group optionally having substituent(s)), a group represented by the formula $-S(O)R^{21}$ (wherein R^{21} is a hydrocarbon group optionally having substituent(s)) and a group represented by the formula $-S(O)_2R^{22}$ (wherein R^{22} is a hydrocarbon group optionally having substituent(s)) can be mentioned. As the "hydrocarbon group optionally having substituent(s)" for R^{20}, R^{21} or R^{22}, those similar to the aforementioned "hydrocarbon group optionally having substituent(s)" for R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 or R^{10} can be mentioned.

As the "heterocyclic group" of the "heterocyclic

group optionally having substituent(s)" for R^2, R^6, R^7, R^8, R^9 or R^{10}, in the present specification, unless otherwise specified, for example, 5- to 14-membered (monocyclic, bicyclic or tricyclic) aromatic heterocyclic group or non-aromatic heterocyclic group containing, besides carbon atoms, 1 to 5 (preferably 1 to 3) of 1 to 3 kinds of hetero atoms selected from nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom as a ring-constituting atom can be mentioned.

As the "aromatic heterocyclic group", for example, 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group such as furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl and the like, and, 8- to 12-membered aromatic fused heterocyclic group such as benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzo[b]thienyl, indolyl, 3H-indolyl, indolinyl, isoindolyl, isoindolinyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzisoxazolyl, 2,1-benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzopyranyl, 1,2-benzisothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, purinyl, buterizinyl, carbazolyl, α-carbolinyl, β-carbolinyl, γ-carbolinyl, acrydinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathiinyl, thianthrenyl, phenathridinyl, phenathrolinyl, indolizinyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, imidazo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridyl, 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazinyl, 1,4-benzoxazinyl and

the like (preferably, a heterocycle wherein the aforementioned 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group is fused with a benzene ring, or a heterocycle wherein the same or different two heterocycles of the aforementioned 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group are fused, more preferably a heterocycle wherein the aforementioned 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group is fused with a benzene ring, particularly preferably benzofuranyl, benzopyranyl, benzo[b]thienyl etc.) and the like can be mentioned.

As the "non-aromatic heterocyclic group", for example, a 3- to 8-membered saturated or unsaturated non-aromatic heterocyclic group such as oxiranyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, pyranyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thiolanyl, piperidyl (containing piperidino), tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, 3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrolyl, homopiperidyl, homopiperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyrimidinyl and the like, and the like, or a non-aromatic heterocyclic group wherein the double bonds of the aforementioned aromatic monocyclic heterocyclic group or aromatic fused heterocyclic group are partly or entirely saturated, such as dihydropyridyl, dihydropyrimidyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazinyl, 2,3-dihydro-1-benzofuranyl, 1,3-benzodioxaindanyl, chromenyl and the like, and the like can be mentioned.

Of the above-mentioned "heterocyclic groups", as the "5- or 6-membered heterocyclic group", for example, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiaz lyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4- xadiazolyl,

37

furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, pyranyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thiolanyl, piperidyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl and the like can be mentioned, and as the "5- or 6-membered aromatic heterocyclic group", for example, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl and the like can be mentioned.

Of the above-mentioned "heterocyclic groups", as the "fused ring group of benzene ring and 5- or 6-membered heterocycle", for example, isoindolyl, benzimidazolyl, 1,3-benzodioxaindanyl, 1H-benzotriazolyl, indolyl, quinoxalinyl, 2,3-dihydro-1-benzofuranyl, 1,2-benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, 1,4-benzoxazinyl, isobenzofuranyl, chromenyl, 3H-indolyl, 1H-indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, indolinyl, isoindolinyl, benzofuranyl and the like can be mentioned.

As the "substituent(s)" of the "heterocyclic group optionally having substituent(s)" for R^2, R^6, R^7, R^8, R^9 or R^{10}, the substituents selected from the aforementioned substituent group A, and the like can be mentioned. The number of substituents is 1 to 5.

As the "cyclic group optionally having substituent(s)" of the "(cyclic group optionally having substituent(s))-carbonyl" for R^6, (1) a homocyclic ring group optionally having substituent(s) and (2) a

heterocyclic group optionally having substituent(s) can be mentioned.

As the "homocyclic ring group" of the "homocyclic ring group optionally having substituent(s)", (1) C_{3-8} cycloalkyl (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, bicyclo[2.2.2]octyl etc.), (2) C_{6-10} aryl (e.g., phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl etc.) and (3) a group wherein C_{3-8} cycloalkyl of (1) and C_{6-10} aryl of (2) are fused (e.g., 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl) can be mentioned.

As the "substituent" of the "homocyclic ring group optionally having substituent(s)", those similar to the aforementioned substituent group A can be mentioned. The number of the substituents is 1 to 5.

As the "heterocyclic group optionally having substituent(s)", those similar to the aforementioned "heterocyclic group optionally having substituent(s)" for R^2, R^5, R^7, R^8, R^9 or R^{10} can be mentioned.

As the "alkenylcarbonyl optionally having substituent(s)" for R^6, C_{2-6} alkenyl-carbonyl (e.g., ethenylcarbonyl, 1-propenylcarbonyl, 2-propenylcarbonyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A, and the like can be mentioned.

As the "alkylcarbonyl" of the "alkylcarbonyl having substituent(s) selected from (i) cycloalkyl optionally having substituent(s), (ii) amino optionally having substituent(s) and (iii) a heterocyclic group optionally having substituent(s)" for R^6, for example, C_{1-6} alkyl-carbonyl (e.g., acetyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, butylcarbonyl, is butylcarbonyl, sec-butylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, pentylcarbonyl, hexylcarbonyl etc.) and the like can be mentioned.

As the "cycloalkyl optionally having substituent(s)" of the "alkylcarbonyl having substituent(s) selected fr m (i) cycloalkyl optionally having substituent(s), (ii) amino optionally having substituent(s) and (iii) a heterocyclic group optionally having substituent(s)" for R^6, for example, C_{3-8} cycloalkyl (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl etc.) optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A, and the like can be mentioned.

As the "amino optionally having substituent(s)" of the "alkylcarbonyl having substituent(s) selected from (i) cycloalkyl optionally having substituent(s), (ii) amino optionally having substituent(s) and (iii) a heterocyclic group optionally having substituent(s)" for R^6, those similar to the aforementioned "amino optionally having substituent(s)" for R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 or R^{10} can be mentioned.

As the "heterocyclic group optionally having substituent(s)" of the "alkylcarbonyl having substituent(s) selected from (i) cycloalkyl optionally having substituent(s), (ii) amino optionally having substituent(s) and (iii) a heterocyclic group optionally having substituent(s)" for R^6, those similar to the aforementioned "heterocyclic group optionally having substituent(s)" for R^2, R^6, R^7, R^8, R^9 or R^{10} can be menetioned, and the "substituent" is selected from the substituent group A.

The number of the substituents, which the above-mentioned alkylcarbonyl has, is 1 to 3.

As the ring which R^7 and R^8, R^8 and R^9 or R^9 and R^{10} form together with the adjacent carbon atoms, (1) homocyclic ring optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A, or

(2) heterocycle optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A, can be mentioned.

As the "homocyclic ring" of the "homocyclic ring optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A", for example, C_{3-6} cycloalkyl ring (e.g., cyclopentane ring, cyclobutane ring, cyclopentane ring, cyclohexane ring etc.), C_{6-10} aryl ring (e.g., benzene ring, naphthalene ring etc.) and the like can be mentioned.

As the "heterocycle" of the "heterocycle optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A", unless otherwise specified, for example,
a 5- to 14-membered (monocyclic, bicyclic or tricyclic) aromatic heterocyclic group or non-aromatic heterocyclic group containing, besides carbon atoms, 1 to 5 (preferably 1 to 3) of 1 to 3 kinds of hetero atoms selected from nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom as a ring-constituting atom, can be mentioned.

As the "aromatic heterocycle", for example, 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocycle such as furan ring, thiophene ring, pyrrole ring, oxazole ring, isoxazole ring, thiazole ring, isothiazole ring, imidazole ring, pyrazole ring, 1,2,3-oxadiazole ring, 1,2,4-oxadiazole ring, 1,3,4-oxadiazole ring, furazan ring, 1,2,3-thiadiazole ring, 1,2,4-thiadiazole ring, 1,3,4-thiadiazole ring, 1,2,3-triazole ring, 1,2,4-triazole ring, tetrazole ring, pyridine ring, pyridazine ring, pyrimidine ring, pyrazine ring, triazine ring and the like, and 8- to 12-membered aromatic fused heterocycle such as benzofuran ring, isobenz furan ring, benzo[b]thiophene ring, indole ring, isoind le ring, 1H-indazole ring, benzimidazole ring, benzoxaz le ring,

1,2-benzisoxaz le ring, 2,1-benzisoxazole ring, benzothiazole ring, benz pyran ring, 1,2-benzisothiazole ring, 1H-benzotriazole ring, quinoline ring, isoquinoline ring, cinnoline ring, quinazoline ring, quinoxaline ring, phthalazine ring, naphthyridine ring, purine ring, buterizine ring, carbazole ring, α-carboline ring, β-carboline ring, γ-carboline ring, acridine ring, phenoxazine ring, phenothiazine ring, phenazine ring, phenoxathiin ring, thianthrene ring, phenanthridine ring, phenanthrone ring, indolizine ring, pyrrolo[1,2-b]pyridazine ring, pyrazolo[1,5-a]pyridine ring, imidazo[1,2-a]pyridine ring, imidazo[1,5-a]pyridine ring, imidazo[1,2-b]pyridazine ring, imidazo[1,2-a]pyrimidine ring, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine ring, 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine ring, 1,4-benzoxazine ring and the like (preferably, a heterocycle wherein the aforementioned 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocycle is fused with a benzene ring, or a heterocycle wherein the same or different two heterocycles of the aforementioned 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocycle are fused, more preferably a heterocycle wherein the aforementioned 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocycle fused with a benzene ring, particularly preferably benzofuran ring, benzopyran ring, benzo[b]thiophene ring etc.) and the like can be mentioned.

As the "non-aromatic heterocycle", for example, a 3- to 8-membered saturated or unsaturated non-aromatic heterocycle such as oxirane ring, azetidine ring, oxetane ring, thietane ring, pyran ring, pyrrolidine ring, tetrahydrofuran ring, thioran ring, piperidine ring, tetrahydropyran ring, morpholine ring, thiomorpholine ring, piperazine ring, 3-hexahydrocyclopenta[c]pyrrole ring, homopiperidine ring,

homopiperazine ring, 1,2,3,6-tetrahydropyrimidine ring and the like, and the like, or a non-aromatic heterocycle wherein the double bonds of the aforementioned aromatic monocyclic heterocycle or aromatic fused heterocycle are partly or entirely saturated, such as dihydropyridine ring, dihydropyrimidine ring, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline ring, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine ring, 2,3-dihydro-1-benzofuran ring, 1,3-benzodioxaindan ring, chromene ring and the like, and the like can be mentioned.

When n is an integer of 2 to 5, R^4 and R^5 may be different, respectively, due to redundancy of n.

R^1 is preferably (1) unsubstituted, (2) a hydrogen atom, (3) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A, (4) C_{7-12} aralkyl optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A, or (5) C_{1-6} alkyl-carbonyl optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A, and more preferably (1) unsubstituted, (2) a hydrogen atom, (3) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A, or (4) C_{1-6} alkyl-carbonyl optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A.

Of these, R^1 is preferably (1) unsubstituted, (2) a hydrogen atom, (3) C_{1-6} alkyl, (4) C_{7-12} aralkyl or (5) C_{1-6} alkyl-carbonyl, and particularly preferably (1) unsubstituted, (2) a hydrogen atom, (3) C_{1-6} alkyl or (4) C_{1-6} alkyl-carbonyl.

Particularly, a hydrogen atom is preferable.

As R^2, (1) a hydrogen atom, (2) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 5 substituents selected from the

aforementioned substituent group A, (3) C_{3-8} cycloalkyl optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A, (4) C_{6-10} aryl optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A, (5) C_{1-6} alkoxy-carbonyl optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A and (6) a 5- or 6-membered heterocyclic group optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A are preferable, and (1) a hydrogen atom, (2) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A, (3) C_{3-8} cycloalkyl optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A, (4) C_{6-10} aryl optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A and (5) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A are more preferable.

Of these, (1) a hydrogen atom, (2) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') hydroxy, (2') C_{1-6} alkoxy, (3') C_{7-12} aralkyloxy, (4') mono- or di-C_{1-6} alkylamino, (5') N-C_{1-6} alkoxy-carbonyl-N-C_{1-6} alkylamino, (6') amino, (7') C_{1-6} alkyl-carbonylamino optionally having 1 to 3 halogens, (8') C_{7-12} aralkyloxy-carbonylamino and (9') C_{1-6} alkoxy-carbonylamino optionally having 1 to 3 halogens, (3) C_{3-8} cycloalkyl, (4) C_{6-10} aryl optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') halogen, (2') C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 halogens, (3') cyano, (4') C_{1-6} alkoxy-carbonyl and (5') C_{1-6} alkyl-thio, (5) C_{1-6} alkoxy-carbonyl and (6) a 5- or 6-membered heterocyclic group optionally having substituent(s) selected from (1') hydroxy, (2') C_{1-}

$_{6}$ alkyl optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyloxy, (3') C_{7-19} aralkyl optionally having C_{1-6} alkoxy, (4') C_{7-12} aralkyloxy, (5') C_{7-12} aralkyloxy-carbonyl, (6') mono-C_{1-6} alkyl-carbamoyl and (7') C_{1-6} alkoxy-carbonyl are preferable, and (1) a hydrogen atom, (2) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituents selected from (i) hydroxy, (ii) C_{1-6} alkoxy, (iii) C_{7-12} aralkyloxy, (iv) mono-C_{1-6} alkylamino and (v) N-C_{1-6} alkoxy-carbonyl-N-C_{1-6} alkylamino, (3) C_{3-8} cycloalkyl, (4) C_{6-10} aryl optionally having 1 to 3 substituents selected from (i) halogen, (ii) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 halogens, (iii) cyano and (iv) C_{1-6} alkoxy-carbonyl, and (5) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group optionally having substituent(s) selected from (i) hydroxy, (ii) C_{1-6} alkyl optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyloxy, (iii) C_{7-12} aralkyl optionally having C_{1-6} alkoxy and (iv) C_{7-12} aralkyloxy are more preferable.

Particularly, (1) C_{1-6} alkyl optionally having substituent(s) selected from (i) C_{1-6} alkoxy and (ii) mono-C_{1-6} alkylamino, (2) C_{3-8} cycloalkyl, (3) C_{6-10} aryl optionally having halogen, and (4) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group optionally having C_{1-6} alkyl are preferable.

R^3 is preferably (1) unsubstituted, (2) a hydrogen atom or (3) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 5 substituents selected from the aforementioned substituent group A.

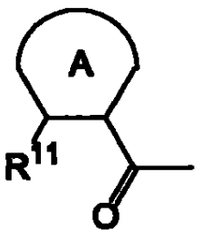
Of these, R^3 is preferably (1) unsubstituted, (2) a hydrogen atom or (3) C_{1-6} alkyl.

Particularly, (1) a hydrogen atom or (2) C_{1-6} alkyl is preferable.

As R^4 and R^5, hydr gen atoms are preferable.

As R^6,

(1) a group represented by the formula



wherein ring A is cyclopentane, cyclohexane or bicyclo[2.2.2]octane;

R^{11} is

(1') amino,

(2') C_{7-12} aralkylamino,

(3') C_{1-6} alkyl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") hydroxy, (3") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (4") mono- or di-C_{1-6} alkylamino optionally substituted by hydroxy, (5") morpholino, (6") C_{1-6} alkyl-carbonylamino, (7") carbamoylamino, (8") a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group, (9") C_{6-10} arylamino, (10") (5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-carbonylamino and (11") C_{1-6} alkoxy,

(4') C_{2-6} alkenyl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") C_{6-10} aryl optionally having substituent(s) selected from halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and halogeno-C_{1-6} alkyl and (2") a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group optionally having C_{1-6} alkyl,

(5') C_{3-8} cycloalkyl-carbonylamino,

(6') C_{6-10} aryl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") cyano, (3") C_{1-6} alkyl optionally having amino or C_{1-6} alkyl-carbonylamino, (4") halogeno-C_{1-6} alkyl, (5") hydroxy-C_{1-6} alkyl, (6") C_{1-6} alkoxy, (7") carboxy, (8") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (9") mono- or di-C_{1-6} alkylamino optionally having hydroxy or C_{1-6} alkoxy, (10") carbamoyl, (11") halogeno-C_{1-6} alkoxy, (12") C_{1-6} alkyl-carbonylamino,

(13″) aminosulfonyl, (14″) C_{1-6} alkyl-sulfonyl and (15″) a 5- or 6-membered heterocyclic group, or a fused ring group of benzene ring and 5- or 6-membered heterocycle, which may have substituent(s) selected from C_{1-6} alkyl and oxo,

(7′) C_{7-12} aralkyl-carbonylamino,

(8′) C_{1-6} alkoxy-carbonylamino,

(9′) (5- or 6-membered heterocyclic group, or fused ring group of benzene ring and 5- or 6-membered heterocycle)-carbonylamino, which may have substituent(s) selected from (1″) amino, (2″) C_{1-6} alkyl, (3″) halogeno-C_{1-6} alkyl, (4″) C_{6-10} aryl, (5″) oxo and (6″) a 5- or 6-membered heterocyclic group optionally having C_{1-6} alkyl,

(10′) C_{6-10} aryl-sulfonylamino,

(11′) carbamoylcarbonylamino,

(12′) 3-C_{1-6} alkyl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1″) hydroxy, (2″) carboxy, (3″) C_{1-6} alkoxy, (4″) C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (5″) C_{1-6} alkoxy-carbonylamino, (6″) amino, (7″) halogen, (8″) carbamoyl, (9″) C_{1-6} alkylsulfonyl, (10″) a heterocyclic group optionally substituted by oxo and (11″) C_{1-6} alkyl-carbonylamino,

(13′) 3-C_{3-8} cycloalkyl-ureido,

(14′) 3-C_{6-10} aryl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1″) halogen, (2″) cyano, (3″) halogeno-C_{1-6} alkyl, (4″) C_{1-6} alkyl, (5″) C_{1-6} alkoxy, (6″) methylenedioxy, (7″) C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (8″) carbamoyl and (9″) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group,

(15′) 3-C_{1-6} alkyl-3-C_{6-10} aryl-ureido,

(16′) 3-C_{7-12} aralkyl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1″) halogen and (2″) C_{1-6} alkoxy,

(17′) 3-C_{1-6} alkoxy-ureido,

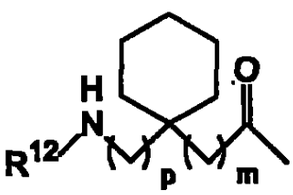
(18′) 3-C_{6-10} arylsulfonyl-ureid ,

(19') 3-(5- or 6-membered heterocyclic gr up, or fused ring group of benzene ring and 5- or 6-membered heterocycle)-ureido, which may have 5- or 6-memb red heterocyclic group,

(20') piperidylureido optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyl, or

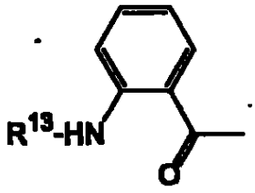
(21') phthalimide,

(2) a group represented by the formula



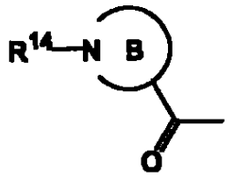
wherein R^{12} is (1') a hydrogen atom, (2') C_{6-10} aryl-carbonyl optionally having halogeno-C_{1-6} alkyl, (3') C_{7-12} aralkyl-oxycarbonyl or (4') C_{6-10} aryl-aminocarbonyl; m is 0 or 1; and p is 0 or 1,

(3) a group represented by the formula



wherein R^{13} is C_{6-10} aryl-carbonyl,

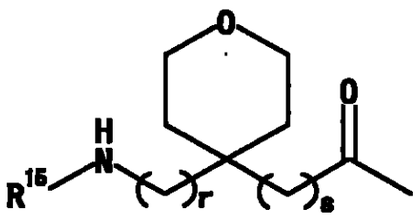
(4) a group represented by the formula



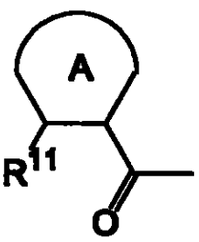
wherein ring B is a pyrrolidine ring or a piperidine ring, each optionally substituted by amino; R^{14} is (1') a hydrogen atom, (2') C_{7-12} aralkyl, (3') C_{1-6} alkyl-carbonyl, (4') C_{6-10} aryl-carbonyl, (5') C_{7-12} aralkyl-carbonyl, (6') C_{1-6} alkoxy-carbonyl or (7') C_{7-12} aralkyl-carbamoyl,

(5) C_{2-6} alkenyl-carbonyl optionally having substituent(s) selected from (1') carboxy, (2') C_{1-6}

alkoxy-carbonyl and (3') C_{6-10} aryl-aminocarbonyl,
(6) C_{1-6} alkyl-carbonyl having substituent(s) selected from (1') amino, (2') C_{6-10} aryl-carbonylamino, (3') C_{1-6} alkoxy-carbonylamino and (4') a 5- or 6-membered heterocyclic group, or a fused ring group of benzene ring and 5- or 6-membered heterocycle, each optionally substituted by oxo,
(7) 1,2,3,4-tetrahydronaphthylcarbonyl,
(8) pyrrolidinyl having C_{7-12} aralkyl, or
(9) a group represented by the formula



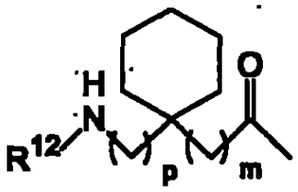
wherein R^{15} is C_{6-10} aryl-carbonyl; r is 0 or 1; and s is 0 or 1, is preferable, and
(1) a group represented by the formula



wherein ring A is cyclopentane, cyclohexane or bicyclo[2.2.2]octane; R^{11} is (1') amino, (2') C_{7-12} aralkylamino, (3') C_{1-6} alkyl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") hydroxy, (3") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (4") di-C_{1-6} alkylamino and (5") morpholino, (4') C_{3-8} cycloalkyl-carbonylamino, (5') C_{6-10} aryl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") cyano, (3") C_{1-6} alkyl, (4") halogeno-C_{1-6} alkyl, (5") hydroxy-

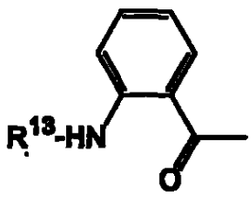
C_{1-6} alkyl, (6″) C_{1-6} alkoxy, (7″) carboxy and (8″) C_{1-6} alkoxy-carb nyl, (6′) C_{7-12} aralkyl-carbonylamino, (7′) C_{1-6} alkoxy-carbonylamino, (8′) (5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-carbonylamino, (9′) piperidinocarbonylamino, (10′) C_{6-10} aryl-sulfonylamino, (11′) 3-C_{1-6} alkyl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1″) hydroxy, (2″) carboxy, (3″) C_{1-6} alkoxy and (4″) C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (12′) 3-C_{3-8} cycloalkyl-ureido, (13′) 3-C_{6-10} aryl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1″) halogen, (2″) cyano, (3″) halogeno-C_{1-6} alkyl, (4″) C_{1-6} alkyl, (5″) C_{1-6} alkoxy and (6″) methylenedioxy, (14′) 3-C_{7-12} aralkyl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1″) halogen and (2″) C_{1-6} alkoxy, (15′) 3-(5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-ureido, (16′) piperidylureido, preferably piperidinoureido, optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyl or (17′) phthalimide,

(2) a group represented by the formula



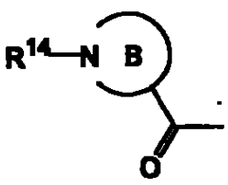
wherein R^{12} is (1′) a hydrogen atom, (2′) C_{6-10} aryl-carbonyl optionally having halogeno-C_{1-6} alkyl or (3′) C_{7-12} aralkyl-oxycarbonyl; m is 0 or 1; and p is 0 or 1,

(3) a group represented by the formula



wherein R^{13} is C_{6-10} aryl-carbonyl,

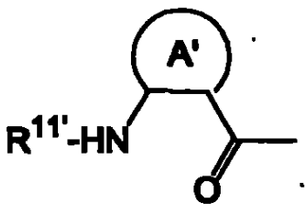
(4) a group represented by the formula



wherein ring B is a pyrrolidine ring or a piperidine ring; R^{14} is (1') a hydrogen atom, (2') C_{7-12} aralkyl, (3') C_{1-6} alkyl-carbonyl, (4') C_{6-10} aryl-carbonyl, (5') C_{7-12} aralkyl-carbonyl or (6') C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (5) C_{2-6} alkenyl-carbonyl optionally having substituent(s) selected from (1') carboxy, (2') C_{1-6} alkoxy-carbonyl and (3') C_{6-10} aryl-aminocarbonyl, (6) C_{1-6} alkyl-carbonyl having substituent(s) selected from (1') amino, (2') C_{6-10} aryl-carbonylamino and (3') C_{1-6} alkoxy-carbonylamino, (7) 1,2,3,4-tetrahydronaphthylcarbonyl, and (8) pyrrolidinyl having C_{7-12} aralkyl are more preferable.

Of these,

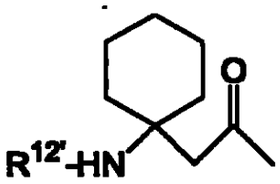
(1) a group represented by the formula



wherein ring A' is cyclohexane or bicyclo[2.2.2]octane, $R^{11'}$ is (1') C_{1-6} alkyl-carbonyl optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") hydroxy, (3") C_{1-6} alkoxy-carbonyl and (4") morpholino, (2') C_{6-10} aryl-carbonyl optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") cyano, (3") C_{1-6} alkyl, (4") halogeno-C_{1-6} alkyl, (5") hydroxy-C_{1-6} alkyl, (6") C_{1-6} alkoxy and (7") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (3') C_{7-12} aralkyl-carbonyl, (4') (5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-carbonyl, (5') C_{1-6} alkyl-aminocarbonyl ptionally having substituent(s) selected from (1") hydroxy, (2")

C_{1-6} alkoxy and (3″) C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (6′) C_{3-8} cycloalkyl-aminocarbonyl, (7′) C_{6-10} aryl-aminocarbonyl optionally having substituent(s) selected from (1″) halogen, (2″) cyano, (3″) halogeno-C_{1-6} alkyl, (4″) C_{1-6} alkyl, (5″) C_{1-6} alkoxy and (6″) methylenedioxy, (8′) C_{7-12} aralkyl-aminocarbonyl optionally having substituent(s) selected from (1″) halogen and (2″) C_{1-6} alkoxy, (9′) (5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-aminocarbonyl or (10′) piperidylaminocarbonyl, preferably piperidinoaminocarbonyl, optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyl, and

(2) a group represented by the formula



wherein $R^{12'}$ is C_{6-10} aryl-carbonyl, are particularly preferable.

As R^7, hydrogen atom is preferable.

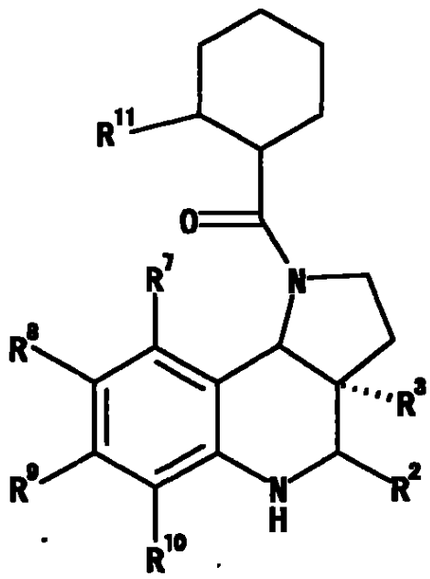
As R^8, (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) cyano, (4) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 halogens, (5) C_{6-10} aryl-carbonyl, (6) C_{1-6} alkoxy, (7) C_{6-10} aryloxy and (8) sulfamoyl are preferable, and (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) cyano, (4) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 halogens, (5) C_{6-10} aryl-carbonyl, (6) C_{1-6} alkoxy and (7) C_{6-10} aryloxy are more preferable. Particularly, hydrogen atom, halogen, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy are preferable, and hydrogen atom and halogen are particularly preferable.

As R^9, (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) cyano, (4) C_{1-6} alkyl and (5) C_{1-6} alkoxy are preferable. Particularly, hydrogen atom, halogen, cyano and C_{1-6} alkyl are preferable, and hydrogen atom and halogen are particularly preferable.

As R^{10}, (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) C_{1-6} alkyl and (4) C_{1-6} alkoxy are preferable. Particularly, hydrogen atom and halogen are preferable.

As n, 2 and 3 are preferable. Particularly, n=2 is preferable.

Of the compound represented by the formula (I), a compound represented by the formula



wherein each symbol is as defined above, is particularly preferable.

Specifically, as preferable examples of compound (I),

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide,

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide,

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-pyrrol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide,

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-cyclopropyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-

45

yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide,
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydr -1H-pyrr 1 [3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide (Example 81),
N-phenyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea (Example 135),
2-methyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide (Example 201),
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-1,2,3-benzotriazole-5-carboxamide (Example 219),
4-(1H-imidazol-2-yl)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide (Example 281),
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]urea (Example 284),
4-cyano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide (Example 304)
and the like can be mentioned.

Of these, N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide (Example 81),
N-phenyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea (Example 135),

2-methyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide (Example 201),

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-1,2,3-benzotriazole-5-carboxamide (Example 219),

4-(1H-imidazol-2-yl)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide (Example 281),

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]urea (Example 284) and

4-cyano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide (Example 304) are particularly preferable.

As the salts of compound (I), for example, metal salts, ammonium salts, salts with organic bases, salts with inorganic acids, salts with organic acids, salts with basic or acidic amino acids, and the like can be mentioned. As preferable examples of the metal salt, for example, alkali metal salts such as sodium salt, p tassium salt and the like; alkaline earth metal salts such as calcium salt, magnesium salt, barium salt and the like; aluminum salt, and the like can be mentioned. As preferable examples of the salt with the organic base, for example, salts with trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, 2,6-lutidine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, cyclohexylamine, dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine,

tromethamine [i.e., tris(hydr xymethyl)methylamine], tert-butylamine and the like can be mentioned. As preferable examples of the salt with the inorganic acid, for example, salts with hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like can be mentioned. As preferable examples of the salt with the organic acid, for example, salts with formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, phthalic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like can be mentioned. As preferable examples of the salt with the basic amino acid, for example, salts with arginine, lysin, ornithine and the like can be mentioned, and as preferable examples of the salt with the acidic amino acid, for example, salts with aspartic acid, glutamic acid and the like can be mentioned.

Of these, pharmaceutically acceptable salts are preferable. For example, when a compound has an acidic functional group therein, for example, inorganic salts such as alkali metal salts (e.g., sodium salt, potassium salt etc.), alkaline earth metal salts (e.g., calcium salt, magnesium salt, barium salt etc.) and the like, ammonium salts and the like can be mentioned, and when a compound has an basic functional group therein, for example, salts with inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like, and salts with organic acid such as acetic acid, phthalic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like can be mentioned.

The compound (I) may be a hydrate or non-hydrate.

As the hydrate, for example, 0.5 hydrate, 1 hydrate, 1.5 hydrate, 2 hydrate and the like can be mentioned.

When compound (I) can contain optical isomers, respective optical isomers and mixture thereof are substantially encompassed in the present invention. When desired, these isomers can be optical resolved by a method known *per se*, or can be produced individually.

When compound (I) is present as a configurational isomer, diastereomer, conformer or the like, they can be isolated as desired by known separation and purificati n means, respectively.

When compound (I) has a stereoisomer, such isomer alone and a mixture thereof are also encompassed in the present invention.

When compound (I) is obtained as a mixture of optically active compounds (e.g., racemate), it can be separated into the object (R) form and (S) form by optical resolution means known *per se*.

The compound (I) may be labeled with isotope (e.g., ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S) and the like.

The prodrug of compound (I) means a compound which is converted to compound (I), under physiological conditions in vivo, as a result of a reaction with an enzyme, gastric acid etc. Thus, the compound is converted into compound (I) by enzymatical oxidation, reduction, hydrolysis or the like, or by hydrolysis due to gastric acid or the like, etc.

As a prodrug of compound (I), a compound obtained by subjecting an amino of compound (I) to an acylation, alkylation or phosphorylation (e.g., a compound obtained by subjecting an amino of compound (I) to an eicosanoylation, alanylation, pentylamin carbonylation, (5-methyl-2-ox -1,3-dioxolen-4-yl)methoxycarbonylation, tetrahydrofuranylation, pyrrolidylmethylation,

pivaloyloxymethylati n, tert-butylation, etc.); a compound obtained by subjecting hydroxy in compound (I) to an acylation, alkylation, phosphorylation and boration (e.g., a compound obtained by subjecting hydroxy of compound (I) to an acetylation, palmitoylation, propanoylation, pivaloylation, succinylation, fumarylation, alanylation, dimethylaminomethylcarbonylation, etc.); a compound obtained by subjecting carboxy of compound (I) to an esterification or amidation (e.g., a compound obtained by subjecting carboxy of compound (I) to an ethyl-esterification, phenyl-esterification, carboxymethyl-esterification, dimethylaminomethyl-esterification, pivaloyloxymethyl-esterification, ethoxycarbonyloxyethyl-esterification, phthalidyl-esterification, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl-esterification, cyclohexyloxycarbonylethyl-esterification, methylamidation, etc.) and the like can be mentioned. These compounds can be produced from compound (I) by a method known *per se*.

In addition, the prodrug of compound (I) may be a compound, which is converted to compound (I) under the physiological conditions, as described in Pharmaceutical Research and Development, Vol. 7 (Drug Design), pp. 163-198 (1990), published by Hirokawa Publishing Co.

The production methods of compound (I) are described in the following. The compounds in the schemes include salts, and as such salt, for example, those similar to the salts of compound (I) and the like can be mentioned.

As the aromatic amine solvents, halogenated hydrocarbon solvents, aliphatic hydrocarbon solvents, aromatic hydrocarbon solvents, ether solvents, amide solvents and nitrile solvents to be used in the present

production methods, for example, the following solvents can be used.

aromatic amine solvents:

halogenated hydrocarbon solvents: methylene chloride, dichloroethane and the like

aliphatic hydrocarbon solvents: pentane, hexane, heptane and the like

aromatic hydrocarbon solvents: toluene, xylene and the like

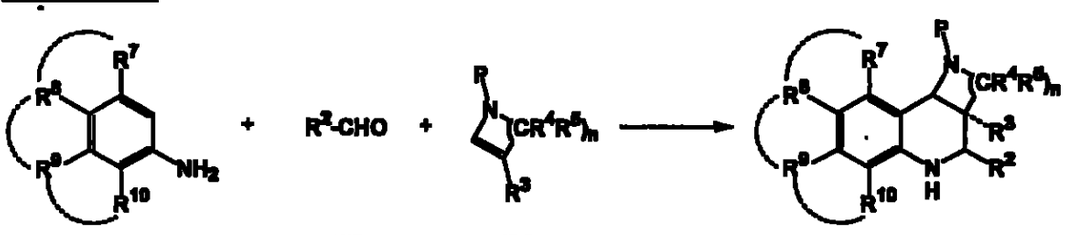
ether solvents: diethyl ether, tetrahydrofuran and the like

amide solvents: N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide and the like

nitrile solvents: acetonitrile, propionitrile and the like

The room temperature generally means about 10°C to about 35°C.

Scheme 1



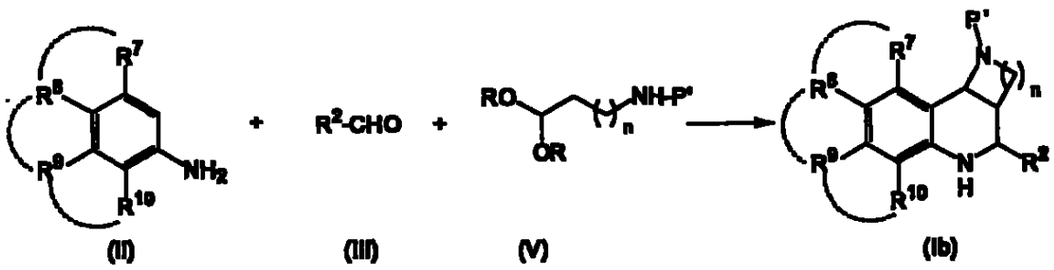
wherein P is a protecting group, and other symbols are as defined above.

Scheme 1 relates to a synthetic method of compound (Ia), wherein, in compound (I), R^1=H, R^5=P (wherein P is a protecting group) and n=2 or 3, which can be synthesized according to the method by R.A. Batey et al. (Chem. Commun., 1999, 651). Three components of compound (II), compound (III) and compound (IV) are condensed in the presence of a catalyst to give a mixture of stereoisomers: an endo-form and an exo-form. Advantageously, this reaction is carried out with ut

solvent or in the presence of a solvent inert to the reaction. While the solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, for example, aromatic amine solvents, halogenated hydrocarbon solvents, aliphatic hydrocarbon solvents, aromatic hydrocarbon solvents, ether solvents, amide solvents, nitrile solvents, a mixture of two or more kinds thereof, and the like are used. Of these, acetonitrile, toluene and the like are preferable. The reaction temperature is generally -30°C to 100°C, preferably room temperature. The reaction time is generally 1 hr to 24 hr, preferably 1 hr to 2 hr. As the catalyst, protonic acid (e.g., sulfuric acid, trifluoroacetic acid etc.) and Lewis acids (e.g., $BF_3 \cdot Et_2O$, $TiCl_4$, $AlCl_3$, $InCl_3$, $Dy(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $La(OTf)_3$, $Eu(OTf)_3$, $Cu(OTf)_2$, $Zn(OTf)_2$, etc.) and the like can be used.

As the protecting group represented by P, groups generally used in peptide chemistry and the like can be mentioned. For example, the groups described in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (1999), authored by Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by Wiley-Interscience, and the like can be mentioned. Specifically, tert-butylcarbamate group (BOC group), benzylcarbamate group (Cbz group) and the like can be mentioned.

Scheme 2



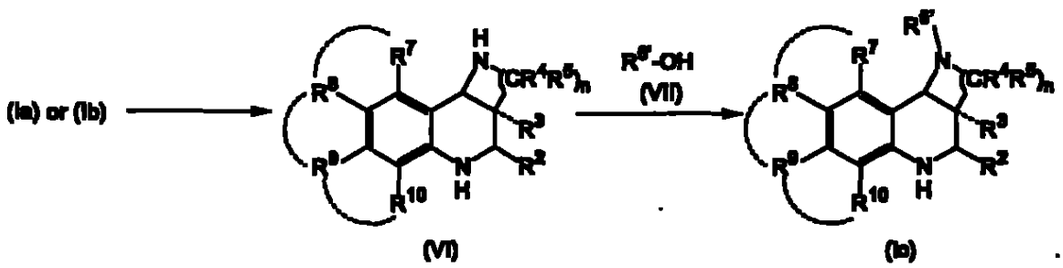
wherein Rs are the same or different and each is C_{1-6} alkyl (e.g., methyl, ethyl etc.), P' is a protecting group, and other symbols are as defined above.

Scheme 2 relates to a synthetic method of compound (Ib), wherein, in compound (I), R^1=R^3=R^4=R^5=H, R^6=P' (wherein P' is a protecting group), and compound (V) instead of compound (IV) in Scheme 1 is condensed with compound (II) and compound (III) in the presence of a catalyst to synthesize compound (Ib). While the solvent for this reaction is not particularly limited as long as the reaction proceeds, for example, aromatic amine solvents, halogenated hydrocarbon solvents, aliphatic hydrocarbon solvents, aromatic hydrocarbon solvents, ether solvents, amide solvents, nitrile solvents, a mixture of two or more kinds thereof, and the like are used. Of these, acetonitrile, toluene and the like are preferable. The reaction temperature is generally 0°C to 100°C, preferably 50°C to 60°C. The reaction time is generally 1 hr to 24 hr, preferably 2 hr to 3 hr.

In the aforementioned reaction, as the protecting group represented by P', those similar to the aforementioned protecting group represented by P can be mentioned.

The stereoisomer mixture of endo-form and exo-form compounds obtained in Scheme 1 or Scheme 2 (Ia or Ib) can be isolated and purified by known means, such as fractionation, crystallization, chromatography and the like.

Scheme 3



wherein $R^{6'}$ is (1) (cyclic group optionally having substituent(s))-carbonyl, (2) alkenylcarbonyl opti nally

having substituent(s) or (3) alkylcarbonyl having substituent(s) selected from (i) cycloalkyl optionally having substituent(s) and (ii) amino optionally having substituent(s), and other symbols are as defined above.

Scheme 3 relates to removal of the protecting group in a stereoisomer mixture of endo-form and exo-form compounds ((Ia) or (Ib)), or in isolated stereoisomers thereof. The protecting group can be removed according to the methods known *per se*, such as the method described in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (1999), authored by Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, published by Wiley-Interscience, and the like.

The compound (Ic) can be obtained by a method comprising reacting compound (VI) with compound (VII) in the presence of a suitable condensing agent and, where necessary, a base. The amount of compound (VII) to be used is about 1.0 mol to 1.5 mol, preferably about 1.1 mol to 1.2 mol, per 1.0 mol of compound (VI). The amount of the condensing agent to be used is about 1.0 to 1.5 mol, preferably about 1.1 mol to 1.3 mol, per 1.0 mol of compound (VI). As the condensing agent, for example, carbodiimides (DCC (i.e., 1,3-dicyclohexylcarbodiimide), WSC (i.e., 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride), DIC (i.e., 2-dimethylaminoisopropylchloride hydrochloride) etc.), phosphotic acid derivatives (e.g., diethyl cyanophosphate, diphenylphosphoryl azide, BOP-Cl (i.e., bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphoryl chloride) etc.) and the like can be mentioned. The amount of the base to be used is about 2.0 mol to 5.0 mol, preferably about 3.0 mol to 4.0 mol, per 1.0 mol of compound (VI). As the base, for example, inorganic bases such as sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like, aromatic amines such as pyridine, lutidine and the like, tertiary amines such as triethylamine, tripropylamine, tributylamine

cyclohexyldimethylamine, 4-dimethylaminopyridine, N,N-dimethylaniline, N-methylpiperidine, N-methylpyrrolidine, N-methylmorpholine and the like, ammonia or a mixture of two or more kinds thereof, and the like are used. In addition, compound (Ic) can be also obtained by a method comprising reacting compound (VI) with a reactive derivative of compound (VII) (e.g., acid halides, acid anhydrides, active esters, esters, acid imidazolides, acidazides etc.), and the like.

Advantageously, this reaction is carried out without solvent or in the presence of a solvent inert to the reaction. While the solvent is not particularly limited as long as the reaction proceeds, for example, aromatic amine solvents, halogenated hydrocarbon solvents, aliphatic hydrocarbon solvents, aromatic hydrocarbon solvents, ether solvents, amide solvents, nitrile solvents, a mixture of two or more kinds thereof, and the like are used. Of these, acetonitrile, N,N-dimethylformamide and the like are preferable. The reaction temperature is generally 0°C to 40°C, preferably room temperature (ca. 10°C to ca. 35°C, more preferably ca. 15°C to ca. 25°C). The reaction time is generally 0.5 hr to 24 hr, preferably 1 hr to 2 hr.

The compound (Ic) can be converted to the corresponding oxidized form by treating with an oxidizing agent, such as manganese dioxide, DDQ (i.e., 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) and the like.

In any case, when further desired, compound (I) can be synthesized by known deprotection, acylation, alkylation, hydrogenation, oxidation, reduction, carbon chain extension or substituent exchange reaction alone, or in a combination of two or more of them. As these reactions, f r example, the method described in Shinjikkenkagakukoza 14, vol.15, 1977 (Maruzen Press)

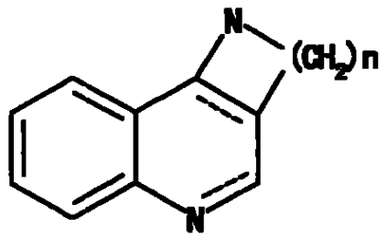
and the like are employed.

The compound (I) thus obtained can b is lated and purified from the reaction mixture by the means known *per se*, such as extraction, concentration, neutralization, filtration, distillation, recrystallization, column chromatography, thin layer chromatography, preparative high performance liquid chromatography (HPLC), moderate-pressure preparative liquid chromatography (moderate-pressure preparative LC) and the like.

When a desired product is obtained in a free form by the above-mentioned reaction, it may be converted into a salt according to conventional methods or, when a desired product is obtained as a salt, it can be converted into a free form or another salt according to conventional methods. The compound (I) thus obtained can be isolated and purified from the reaction mixture by known means, such as phase transfer, concentration, solvent extraction, fractionation, crystallization, recrystallization, chromatography and the like.

The compound (I), a salt thereof and a prodrug thereof according to the present invention (hereinafter sometimes to be abbreviated as the compound of the present invention) have a superior NK2 receptor antagonistic action. The compound of the present invention shows low toxicity (e.g., acute toxicity, chronic toxicity, genetic toxicity, reproductive toxicity, cardiotoxicity, drug interaction, carcinogenicity) and is safe.

The present inventors have found that a tricyclic compound having a partial structure represented by the formula



wherein n is an integer of 1 to 5; and

--- represents a single bond or a double bond, and a salt thereof have a potent NK2 receptor antagonistic action, and are safe and superior in duration (e.g., absorbability, metabolism, in vivo kinetics).

The compounds of the present invention having a superior NK2 receptor antagonistic action are useful as agents for the prophylaxis and/or treatment of diseases such as inflammation or allergic diseases (e.g., atopy, dermatitis, herpes, psoriasis, asthma, bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, sputum, rhinitis, rheumatism arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, multiple sclerosis, conjunctivitis, cystitis and the like), pain, migraine, neuralgic pain, pruritus, cough, and further the diseases in the central nervous system [e.g., schizophrenia, Parkinsonism, melancholia, anxiety neurosis, compulsive neurosis, panic disorder, dementia (e.g., Alzheimer's disease and the like) and the like], gastrointestinal diseases [for example, functional gastrointestinal diseases (e.g., irritable bowel syndrome, nonulcer dyspepsia and the like), ulcerative colitis, Crohn's disease, abnormalities caused by urease positive herical gram negative bacteria (e.g., Helicobacter pylori and the like) (e.g., gastritis, gastric ulcer and the like) and the like], vomiting, abnormal urination (e.g., pollakiuria, incontinence of urine, and the like), circulartory diseases (e.g., angina pectoris, hypertensi n, cardiac failure, thrombosis and the like), immune abnormality, cancer,

HIV infecti n, cardiovascular diseases, solar dermatitis, sexual inadequacy, ataxia, dysgnosia or circadian rhythm disorder and the like in mammals (e.g., mice, rats, hamsters, rabbits, cats, dogs, bovines, sheep, monkeys, humans and the like).

Of these, they are useful as agents for the prophylaxis and/or treatment of functional gastrointestinal diseases (e.g., irritable bowel syndrome, nonulcer dyspepsia and the like.

When the compound of the present invention is administered as a pharmaceutical agent to mammals such as human and the like, the administration generally includes, for example, oral administration as tablet, capsule (including soft capsule, microcapsule), powder, granule and the like, and parenteral administration as injection, suppository, pellet and the like. The "parenteral" includes intravenous, intramuscular, subcutaneous, intraorgan, intranasal, intradermal, instillation, intracerebral, rectal, vaginal, intraperitoneal, intratumor, tumor proximal administration and the like and direct administration into a lesion.

While the dose of the compound of the present invention varies depending on the administration route, symptoms and the like, it is, for example, 0.01-1000 mg/kg body weight/day, preferably 0.01-100 mg/kg body weight/day, more preferably 0.5-100 mg/kg body weight/day, particularly preferably 0.1-10 mg/kg body weight/day, further preferably 1-50 mg/kg body weight/day, particularly preferably 1-25 mg/kg body weight/day, for, for example, oral administration to patients with irritable bowel syndrome (adult, body weight 40 to 80 kg: e.g., 60 kg). This amount can be administered once a day or in 2 or 3 portions a day.

The compound of the present invention can be admixed with phamacologically acceptable carriers and administered orally or parenterally as solid preparations such as tablet, capsule, granule, powder and the like; or liquid preparations such as syrup, injection and the like.

As phamacologically acceptable carrier, various rganic or inorganic carriers conventionally used as starting materials of preparations are used, which are added as excipient, lubricant, binder and disintegrant for solid preparations; solvent, dissolution aid, suspending agent, isotonicity agent, buffer and soothing agent for liquid preparations; and the like. Where necessary, additives for preparations such as preservative, antioxidant, coloring agent, sweetener and the like can be also used.

While the pharmaceutical composition varies depending on the dosage form, the administration method, carrier and the like, the composition can be produced by adding the compound of the present invention in a proportion of generally 0.01-100% (w/w), preferably 0.1-95% (w/w), of the total amount of the preparation according to a conventional method.

For example, the compound of the present invention can be used in combination with other active ingredients (hereinafter to be abbreviated as concomitant drug).

While the compound of the present invention shows a superior NK2 receptor antagonistic action when used as a single agent, its effect can be still more enhanced by the use together with one or more of the concomitant drugs (c mbined use of multi-agents).

As the concomitant drug, f r example, the following can be mentioned.

(1) Therapeutic agents for diabet s

Insulin preparations [e.g., animal insulin preparations extracted from the bovine or swine pancreas; human insulin preparations synthesized by a genetic engineering technique using Escherichia coli or a yeast; insulin zinc; protamine zinc insulin; fragment or derivative of insulin (e.g., INS-1 etc.) and the like], insulin resistance improving agents (e.g., pioglitazone hydrochloride, troglitazone, rosiglitazone or its maleate, JTT-501, MCC-555, YM-440, GI-262570, KRP-297, FK-614, CS-011 etc.), α-glucosidase inhibitors (e.g., voglibose, acarbose, miglitol, emiglitate etc.), biguanides (e.g., phenformin, metformin, buformin etc.), sulfonylureas (e.g., tolbutamide, glibenclamide, gliclazide, chlorpropamide, tolazamide, acetohexamide, glyclopyramide, glimepiride etc.), and other insulin secretagogues (e.g., repaglinide, senaglinide, mitiglinide or its calcium salt hydrate, GLP-1, nateglinide etc.), dipeptidylpeptidase IV inhibitors (e.g., NVP-DPP-278, PT-100, P32/98 etc.), β3 agonists (e.g., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140 etc.), amyrin agonists (e.g., pramlintide etc.), phosphotyrosine phosphatase inhibitors (e.g., vanadic acid etc.), gluconeogenesis inhibitors (e.g., glycogen phosphorylase inhibitors, glucose-6-phosphatase inhibitors, glucagon antagonists etc.), SGLT (i.e., sodium-glucose cotransporter) inhibitors (e.g., T-1095 etc.) and the like.

(2) Therapeutic agents for diabetic complications

Aldose reductase inhibitors (e.g., tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, fidarestat (SNK-860), minalrestat (ARI-509), CT-112 etc.), neurotrophic factors (e.g., NGF, NT-3 etc.), AGE inhibitors (e.g., ALT-945, pimagedine, pyratoxathine, N-phenacylthiazolium

bromide (ALT-766), EXO-226 etc.), active oxygen scavengers (e.g., thioctic acid etc.), cerebral vasodilators (e.g., tiapuride etc.) and the like.

(3) Antihyperlipidemic agents

Statin compounds which are cholesterol synthesis inhibitors (e.g., pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin or their salts (.g., sodium salt etc.) etc.), squalene synthase inhibitors or fibrate compounds having triglyceride lowering action (e.g., bezafibrate, clofibrate, simfibrate, clinofibrate etc.) and the like.

(4) Hypotensive agents

Angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g., captopril, enalapril, delapril etc.), angiotensin II antagonists (e.g., losartan, candesartan cilexetil etc.), calcium antagonists (e.g., manidipine, nifedipine, amlodipine, efonidipine, nicardipine etc.), clonidine and the like.

(5) Antiobesity agents

Antiobesity drugs acting on the central nervous system (e.g. dexfenfluramine, fenfluramine, phentermine, sibutramine, anfepramon, dexamphetamine, mazindol, phenylpropanolamine, clobenzorex etc.), pancreatic lipase inhibitors (e.g. orlistat etc.), β3 agonists (e.g. CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140 etc.), anorectic peptides (e.g. leptin, CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor) etc.), cholecystokinin agonists (e.g. lintitript, FPL-15849 etc.) and the like.

(6) Diuretic agents

Xanthine derivatives (e.g., theobromine and sodium salicylate, theobromine and calcium salicylate etc.), thiazide preparations (e.g., ethiazide, cyclopenthiazide, trichlormethiazide, hydr chlorothiazide, hydr flumethiazide,

benzylhydrochlor thiazide, penflutizide, polythiazide, methyclothiazide etc.), antialdosterone preparations (e.g., spir nolactone, triamterene etc.), carbonate dehydratase inhibitors (e.g., acetazolamide etc.), chlorobenzenesulfonamide preparations (e.g., chlorthalidone, mefruside, indapamide etc.), azosemide, isosorbide, ethacrynic acid, piretanide, bumetanide, furosemide and the like.

(7) Chemotherapeutic agents

Alkylating agents (e.g., cyclophosphamide, ifosfamide etc.), metabolic antagonists (e.g., methotrexate, 5-fluorouracil etc.), carcinostatic antibiotics (e.g., mitomycin, adriamycin etc.), plant-derived carcinostatics (e.g., vincristine, vindesine, Taxol etc.), cisplatin, carboplatin, etoposide and the like. Particularly, 5-fluorouracil derivatives such as Furtulon, Neo-Furtulon and the like.

(8) Immunotherapeutic agents

Microorganism- or bacterium-derived components (e.g., muramyl dipeptide derivatives, Picibanil etc.), immunopotentiator polysaccharides (e.g., lentinan, schizophyllan, krestin etc.), genetically engineered cytokines (e.g., interferons, interleukins (IL) etc.), colony stimulating agents (e.g., granulocyte colony stimulating factor, erythropoietin etc.) and the like. Particularly, IL-1, IL-2, IL-12 and the like.

(9) Pharmaceutical agents confirmed to show cachexia improving effect in animal model or clinical use

Progesterone derivatives (e.g., megestrol acetate) [Journal of Clinical Oncology, vol. 12, p. 213-225, (1994)], metoclopramide pharmaceutical agent, tetrahydrocannabinol pharmaceutical agents (literatures are as mentioned above), fat metabolism improvers (e.g., eicosapentaenoic acid etc.) British Journal of Cancer,

v l. 68, p. 314-318 (1993)], growth hormone, IGF-1, antibodies against TNF-α, LIF, IL-6 and oncostatin M, which are the factors introducing cachexia, and the like.

(10) Antiphlogistics

Steroidal agents (e.g., dexamethasone etc.), sodium hyaluronate, cyclooxygenase inhibitors (e.g., indomethacin, ketoprofen, loxoprofen, meloxicam, ampiroxicam, celecoxib, rofecoxib etc.) and the like.

(11) Others

Glycation inhibitors (e.g., ALT-711 etc.), nerve regeneration stimulators (e.g., Y-128, VX853, prosaptide etc.), central nervous system acting drugs (e.g., antidepressants such as desipramine, amitriptyline, imipramine, furoxetine, paroxetine, doxepin, carbamazepine etc.), anticonvulsants (e.g., lamotrigine), antiarrhythmics (e.g., mexiletine), acetylcholine receptor ligands (e.g., ABT-594), endothelin receptor-antagonists (e.g., ABT-627), monoamine uptake inhibitors (e.g., tramadol), indoleamine uptake inhibitors (e.g., furoxetine, paroxetine), narcotic analgesics (e.g., morphine), GABA receptor agonists (e.g., gabapentin), GABA uptake inhibitors (e.g., tiagabine), α_2 receptor agonists (e.g., clonidine), focal analgesics (e.g., capsaicin), protein kinase C inhibitors (e.g., LY-333531), anxiolytics (e.g., benzodiazepins), phosphodiesterase inhibitors (e.g., sildenafil), dopamine receptor agonists (e.g., apomorphine), anticholinergic agents, α_1 receptor blockers (e.g., tamsulosin), muscle relaxants (e.g., baclofen and the like), potassium channel openers (e.g., nicorandil), calcium channel blockers (e.g., nifedipine), prophylactic and/or therapeutic drug for Alzheimer's disease (e.g., donepezil, rivastigmine, galantamine), therapeutic drug f r Parkinsonism (e.g., L-d pa), antithrombotics (e.g., aspirin, cil stazol), NK2

receptor antagonists, therapeutic drug for HIV infection (e.g., saquinavir, zidovudine, lamivudine, nevirapine), therapeutic drug for chronic bstructive pulmonary diseases (e.g., salmeterol, thiotropium bromide, cilomilast) and the like.

For the combined use of the compound of the present invention and the concomitant drug, the timing of the administration of the compound of the present invention and the concomitant drug is not restricted. The compound of the present invention and the concomitant drug can be administered to an administration subject simultaneously, or may be administered at different times. The dose of the concomitant drug may be determined according to the dose clinically used, and can be appropriately selected depending on the administration subject, administration route, disease, combination and the like.

The administration mode of the compound of the present invention and the concomitant drug is not particularly restricted, and it is sufficient if the compound of the present invention and the concomitant drug are combined on administration. Examples of such administration mode include the following:
(1) The compound of the present invention and the concomitant drug are simultaneously produced to give a single preparation which is administered. (2) The compound of the present invention and the concomitant drug are separately produced to give two kinds of preparations which are administered simultaneously by the same administration route. (3) The compound of the present invention and the concomitant drug are separately produced to give two kinds of preparations which are administered by the same administration route only at the different times. (4) The compound of the

present invention and the concomitant drug are separately produced to give two kinds of preparations which are administered simultaneously by the different administration routes. (5) The compound of the present invention and the concomitant drug are separately produced to give two kinds of preparations which are administered by the different administration routes only at different times (for example, the compound of the present invention and the concomitant drug are administered in this order, or in the reverse order) and the like. In the following, these administration modes are collectively abbreviated as the concomitant agent of the present invention.

The concomitant agent of the present invention has low toxicity, and for example, the compound of the present invention or (and) the above-mentioned concomitant drug can be mixed, according to a method known per se, with a pharmacologically acceptable carrier to give pharmaceutical compositions, for example, tablets (including a sugar-coated tablet, film-coated tablet), powders, granules, capsules (including a soft capsule), solutions, injections, suppositories, sustained release agents and the like which can be safely administered orally or parenterally (e.g., local, rectum, vein, and the like).

As a pharmacologically acceptable carrier which may be used for preparing the concomitant agent of the present invention, those similar to the ones for the aforementioned pharmaceutical compositions of the present invention can be used.

The compounding ratio of the compound of the present invention to the concomitant drug in the concomitant agent of the present invention can be appropriately

selected depending on the administration subject, administration route, diseases and the like.

For example, the content of the compound of the present invention in the concomitant agent of the present invention differs depending on the form of a preparation, and usually in the range from about 0.01 to 100% by weight, preferably from about 0.1 to 50% by weight, further preferably from about 0.5 to 20% by weight, based on the whole preparation.

The content of the concomitant drug in the concomitant agent of the present invention differs depending on the form of the preparation, and is usually in the range from about 0.01 to 100% by weight, preferably from about 0.1 to 50% by weight, further preferably from about 0.5 to 20% by weight, based on the whole preparation.

The content of additives such as a carrier and the like in the concomitant agent of the present invention differs depending on the form of a preparation, and usually in the range from about 1 to 99.99% by weight, preferably from about 10 to 90% by weight, based on the whole preparation.

In the case when the compound of the present invention and the concomitant drug are separately prepared respectively, the same contents may be adopted.

The dose of the concomitant agent of the present invention differs depending on the kind of the compound of the present invention, age, body weight, condition, drug form, administration method, administration period and the like, and for example, for one patient suffering from irritable bowel syndrome (adult, body weight: about 60 kg), the combination agent is administered orally, generally at a dose of about 0.01 to about 1000 mg/kg/day, preferably about 0.01 to about 100 mg/kg/day,

more preferably about 0.1 to about 100 mg/kg/day, particularly about 0.1 to about 50 mg/kg/day, especially about 1.5 to about 30 mg/kg/day, in terms of the compound of the present invention or the concomitant drug, respectively, once or divided several times in a day. Of course, since the dose as described above varies depending on various conditions, amounts smaller than the above-mentioned dose may sometimes be sufficient, further, amounts over that range sometimes have to be administered.

The amount of the concomitant drug can be set at any value unless its side effects are problematical. The daily dose in terms of the concomitant drug differs depending on the severity, age, sex, body weight, sensitivity difference of the subject, administration period, interval, and nature, pharmacology, kind of the pharmaceutical preparation, kind of effective ingredient, and the like, and not particularly restricted, and the amount of the drug is, in the case of oral administration, for example, usually in the range from about 0.001 to 2000 mg, preferably from about 0.01 to 500 mg, further preferably from about 0.1 to 100 mg, per 1 kg body weight of a mammal and this is usually administered once to 4 portions divided for one day.

For administration of the concomitant agent of the present invention, the compound of the present invention may be administered after administration of the concomitant drug or the concomitant drug may be administered after administration of the compound of the present invention, though they may be administered simultaneously. When administered at a time interval, the interval differs depending on the effective ingredient to be administered, drug form and administration method, and for example, when the

concomitant drug is administered first, a method in which the compound of the present invention is administered within time range f from 1 minute to 3 days, preferably from 10 minutes to 1 day, more preferably from 15 minutes to 1 hour after administration of the concomitant drug is exemplified. When the compound of the present invention is administered first, a method in which the concomitant drug is administered within time range of from 1 minute to 1 day, preferably from 10 minutes to 6 hours, more preferably from 15 minutes to 1 hour after administration of the compound of the present invention is exemplified.

Examples

The present invention is hereinafter described in more detail by means of the following Reference Examples, Examples, Preparation Examples and Experimental Examples, which are not to be construed as limitative.

In the following Reference Examples and Examples, "%" means weight percent, unless otherwise specified.

^{1}H-NMR spectra were measured with tetramethylsilane as an internal standard, using Varian Gemini-200 (200 MHz) spectrometer, Mercury-300 (300 MHz) spectrometer or Bruker AVANCE AV300 (300 MHz) spectrometer. All δ values are shown in ppm.

Other abbreviations used in the specification mean the following.

s: singlet
d: doublet
dd: double doublet
t: triplet
q: quartet
m: multiplet
br: broad

J: coupling constant

Hz: Hertz

DMF: N,N-dimethylformamide

$CDCl_3$: deuterated chloroform

DMSO-d_6: dimethyl sulfoxide-d_6

B c: tert-butoxycarbonyl

Cbz: benzyloxycarbonyl

$MgSO_4$: magnesium sulfate

Na_2SO_4: sodium sulfate

WSC: 1-ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride

HOBt: 1-hydroxy-1H-benzotriazole monohydrate

DEPC: diethyl cyanophosphate

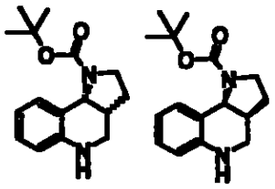
$Dy(OTf)_3$: dysprosium triflate

TFA: trifluoroacetic acid

At room temperature generally means the range of from about 10°C to 35°C, but it is not particularly limited in a strict sense.

Reference Example 1

tert-Butyl (3aR*,9bR*)-2,3,3a,4,5,5a,9a,9b-octahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate



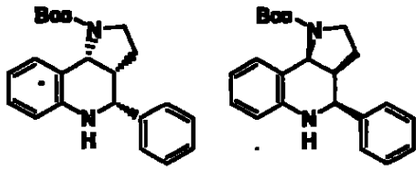
Sodium (1.2 g, 50 mmol) was dissolved in methanol (15 ml), aniline (0.9 g, 10 mmol) was added at room temperature, and the mixture was stirred for 10 min. This mixture was added to a suspension of paraformaldehyde (0.42 g, 14 mmol) in methanol (10 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 5 hrs. The reaction mixture was poured into ice water, and the mixture was extracted with diethyl ether. The

extract was dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (20 ml), t rt-butyl 2,3-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (850 mg, 5 mmol) was added and the mixture was heated under reflux for 18 hrs. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (30 g) and eluted with hexane-ethyl acetate (9:1-4:1, v/v) to give the title compound (180 mg, 12%) as an amorphous form.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.48 (9H, d, J=6.1 Hz), 1.76-2.01 (2H, m), 2.23-2.45 (1H, m), 3.13-3.57 (5H, m), 5.09 (1H, dd, J=47.2, 4.0 Hz), 6.54-6.85 (2H, m), 7.10-7.23 (2H, m).
LC/MS (ESI) m/z: 275 (MH^+).

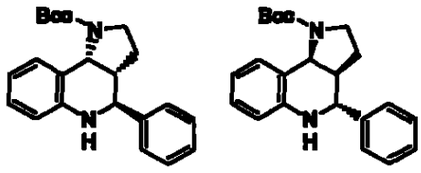
Reference Example 2

tert-Butyl (3aR*,4R*,9bR*)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate



and

tert-butyl (3aR*,4S*,9bR*)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate



Benzaldehyde (2.92 g, 28 mmol), aniline (2.56 g, 28 mmol), tert-butyl 2,3-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (3.4 g, 25 mmol) and $Dy(OTf)_3$ (0.61 g, 1.38 mmol) were stirred in acetonitrile (50 ml) at room temperature for 2 hrs. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed

with saturated brine, dried (anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (150 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (4:1, v/v). The title compound (3aR*,4R*,9bR*) (2.7 g, 31%) was obtained as an amorphous form from the first eluted fraction.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.42-1.62 (10H, m), 2.08-2.28 (1H, m), 2.52-2.59 (1H, m), 3.32-3.49 (2H, m), 3.92 (1H, m), 4.74 (1H, m), 5.36 (1H, dd, J=42.8, 7.0 Hz), 6.58 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.78 (1H, m), 6.98-7.13 (1H, m), 7.23-7.49 (5H, m), 7.55-7.72 (1H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 351(MH^+).

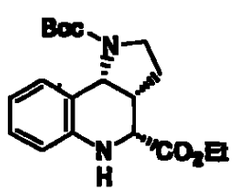
The title compound (3aR*,4S*,9bR*) (4.0 g, 46%) was obtained as an amorphous form from the second eluted fraction.

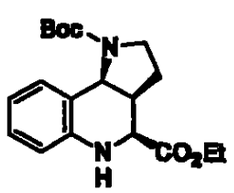
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.49 (9H, s), 2.03-2.13 (2H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 3.50 (1H, br s), 4.21-4.24 (1H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 4.83 (1H, br s), 6.57 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.65-6.79 (1H, m), 7.05-7.34 (6H, m), 7.49 (1H, s).

LC/MS (ESI) m/z: 351(MH^+).

Reference Example 3

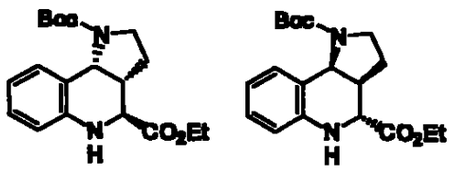
1-tert-Butyl 4-ethyl (3aR*,4R*,9bR*)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1,4-dicarboxylate





and

1-tert-butyl 4-ethyl (3aR*,4S*,9bR*)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydr -1H-pyrrol [3,2-c]quinoline-1,4-dicarboxylate



To a solution of ethyl glyoxylate (50% toluene solution, 13.76 g, 67.4 mmol) and aniline (5.6 ml, 61.3 mmol) in toluene (250 ml) was added magnesium sulfate (3.95 g, 32.85 mmol), and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. A solution of tert-butyl 2,3-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate (10.37 g, 61.3 mmol) in toluene (50 ml) and scandium triflate (1.47 g, 3.0 mmol) were added at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hrs. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-2:1, v/v). The title compound (3aR*,4R*,9bR*) (9.83 g, 46%) was obtained as an oil from the first eluted fraction.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.33 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.73-2.10 (2H, m), 2.82-2.99 (1H, m), 3.22-3.64 (2H, m), 4.20-4.38 (4H, m), 5.29 (1H, dd, J=21.2 Hz, 8.0 Hz), 6.57 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.72 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.04 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J=36.0 Hz, 6.8 Hz).

LC/MS (ESI) m/z: 347 (MH^+).

The title compound (3aR*,4S*,9bR*) (6.99 g, 33%) was obtained as an oil from the second eluted fraction.

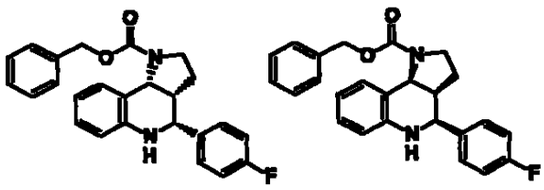
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.23 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.52 (9H, s), 2.00-2.17 (2H, m), 2.84-2.99 (1H, m), 3.25-3.63 (2H, m), 3.89 (1H, s), 4.10-4.25 (3H, m), 5.00 (1H, br s), 6.56 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.72 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.03 (1H, t,

J=7.0 Hz), 7.54 (1H, br s).

LC/MS (ESI) m/z: 347 (MH^+).

Reference Example 4

Benzyl (3aR*,4R*,9bR*)-4-(4-fluorophenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate



4-Fluorobenzaldehyde (700 mg, 5.6 mmol), aniline (525 mg, 5.6 mmol), N-Cbz-4-aminobutylaldehyde dimethylacetal (1.5 g, 5.6 mmol) and $Dy(OTf)_3$ (170 mg, 0.19 mmol) were stirred at 60°C for 2 hrs. in acetonitrile (10 ml). The reaction mixture was c ncentrated under reduced pressure, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (30 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (4:1, v/v) to give the title compound (540 mg, 24%) as an amorphous form.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.99-2.34 (1H, m), 2.43-2.61 (1H, m), 3.28-3.54 (2H, m), 3.82-3.94 (1H, m), 4.71 (1H,d,J=2.2 Hz), 5.09-5.54 (3H, m), 6.58 (1H,d, J=7.8 Hz), 6.63-6.82 (1H, m), 7.07 (3H,t, J=8.5 Hz), 7.20-7.76 (9H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 403 (MH^+).

Using various aldehydes instead of benzaldehyde of Reference Example 2, ethyl glyoxylate of Reference Example 3 and 4-fluorobenzaldehyde of Reference Example 4 as well as various substituted anilines instead of aniline, substituted 2,3,3a,4,5,9b-hexahydr -1H-pyrr lo[3,2-c]quinoline derivatives were synthesized. Synthesized c mpounds are shown in Table 1

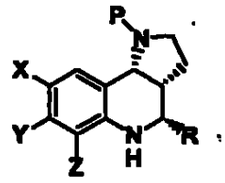


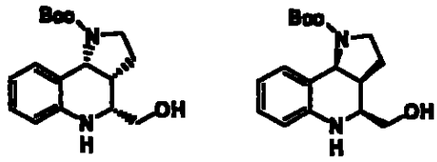
Table 1

No.	P	R	X	Y	Z
1	Boc	H	H	H	H
2	Boc	phenyl	H	H	H
3	Boc	phenyl	F	H	H
4	Boc	phenyl	Cl	H	H
5	Boc	phenyl	Me	H	H
6	Boc	phenyl	OMe	H	H
7	Boc	phenyl	CN	H	H
8	Cbz	phenyl	Bu	H	H
9	Boc	phenyl	H	F	H
10	Boc	phenyl	H	Cl	H
11	Boc	phenyl	H	Me	H
12	Boc	phenyl	H	OMe	H
13	Boc	phenyl	H	CN	H
14	Boc	phenyl	H	H	F
15	Boc	phenyl	H	H	Cl
16	Boc	phenyl	H	H	Me
17	Cbz	4-fluorophenyl	H	H	H
18	Boc	4-fluorophenyl	F	H	H
19	Cbz	4-chlorophenyl	H	H	H
20	Cbz	4-tolyl	H	H	H
21	Boc	4-cyanophenyl	H	H	H
22	Boc	4-(methylthio)phenyl	H	H	H
23	Cbz	3-chlorophenyl	H	H	H
24	Cbz	2-chlorophenyl	H	H	H
25	Cbz	1-naphthyl	H	H	H
26	Boc	2-furyl	H	H	H
27	Boc	3-furyl	H	H	H
28	Boc	2-methyl-3-furyl	H	H	H
29	Boc	2-thienyl	H	H	H

30	Boc	3-thienyl	H	H	H
31	Cbz	pyridin-2-yl	H	H	H
32	Boc	pyridin-3-yl	H	H	H
33	Cbz	pyridin-4-yl	H	H	H
34	Boc	1-Cbz-pyrrol-2-yl	H	H	H
35	Cbz	1-Boc-pyrrol-3-yl	H	H	H
36	Cbz	1-methylpyrrol-2-yl	H	H	H
37	Cbz	1-pivaloyloxymethyl-imidazol-2-yl	H	H	H
38	Cbz	1-pivaloyloxymethyl-imidazol-4-yl	H	H	H
39	Boc	1,3-thiazol-2-yl	H	H	H
40	Boc	1,3-thiazol-5-yl	H	H	H
41	Boc	1,3-oxazol-4-yl	H	H	H
42	Boc	ethyl	H	H	H
43	Cbz	propyl	H	H	H
44	Cbz	isopropyl	H	H	H
45	Boc	cyclopropyl	H	H	H
46	Cbz	isobutyl	H	H	H
47	Cbz	tert-butyl	H	H	H
48	Cbz	butyl	H	H	H
49	Cbz	hexyl	H	H	H
50	Boc	benzyloxymethyl	H	H	H
51	Cbz	(tert-butoxycarbonyl)(methyl)-aminomethyl	H	H	H
52	Boc	4-(N-Cbz-piperidinyl)	H	H	H
53	Boc	N-Cbz-aminomethyl	H	H	H
54	Boc	2-(N-Cbz-aminoethyl)	H	H	H
55	Boc	tetrahydro-2H-pyran-4-yl	H	H	H
56	Cbz	1-(4-methoxybenzyl)imidazol-2-yl	H	H	H
57	Cbz	1-(4-methoxybenzyl)pyrazol-5-yl	H	H	H
58	Cbz	1-(trityl)pyrazol-5-yl	H	H	H
59	Cbz	1-trityl-1H-1,2,4-triazol-5-yl	H	H	H
60	Boc	ethoxymethyl	H	H	H
61	Boc	ethoxycarbonyl	H	H	H

Reference Example 5

tert-Butyl (3aR*,4R*,9bR*)-4-(hydroxym thyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate



To a solution of calcium chloride (12.5 g, 113.1 mmol) in a mixture of tetrahydrofuran-ethanol (200 ml-200 ml) was added sodium borohydride (8.5 g, 226.2 mmol) at 0°C and the mixture was stirred for 30 min. A solution of 1-tert-butyl 4-ethyl (3aR*,4R*,9bR*)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1,4-dicarboxylate (14.6 g, 46.6 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) was added at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hrs. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and ethyl acetate were added, and the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried (over anhydrous $MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (1:9, v/v) to give the title compound (326 mg, 96%) as an oil.

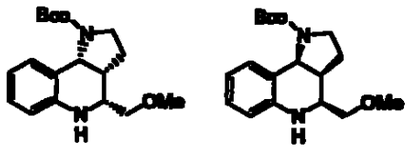
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.53 (9H, d, J=11.8 Hz), 1.67-2.48 (4H, m), 3.22-3.83 (5H, m), 4.17 (1H, br s), 5.21 (1H, dd, J=22.0, 7.8 Hz), 6.53 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.71 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.03 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J=31.2, 7.0 Hz).

LC/MS (ESI) m/z: 305 (MH^+).

Reference Example 6

tert-Butyl (3aR*,4R*,9bR*)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-

carboxylate



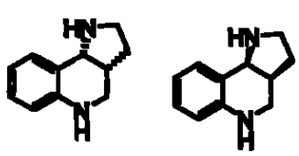
To a solution of the compound (8.34 g, 27.4 mmol) synthesized in Reference Example 5 in tetrahydrofuran (250 ml) was added sodium hydride (60% in oil, 1.21 g, 32.8 mmol) under a nitrogen atmosphere at 0°C, and the mixture was stirred for 30 min. Methyl iodide (2.04 ml, 32.8 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hrs. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (1:2, v/v) to give the title compound (8.11 g, 93%) as a pale-yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.53 (9H, d, J=11.4 Hz), 1.66-2.09 (2H, m), 2.28-2.47 (1H, m), 3.24-3.55 (4H, m), 3.41 (3H, s), 3.70-3.82 (1H, m), 4.10-4.22 (1H, m), 5.21 (1H, dd, J=22.2, 7.6 Hz), 6.51 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.71 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.02 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.55 (1H, dd, J=34.0 and 7.4 Hz).

LC/MS (ESI) m/z: 319 (MH^+).

Reference Example 7

(3aR*,9bR*)-2,3,3a,4,5,9b-Hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline



The compound (160 mg, 0.58 mmol) synthesized in Reference Example 1 was dissolved in ethyl acetate (5 ml), a 4N hydrogen chloride in ethyl acetate solution (5 ml) was added and the mixture was stirred for 3 hrs.

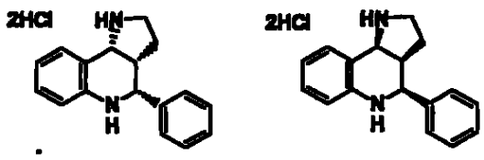
Insoluble materials were separated by decantation, suspended in ethyl acetate and a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added. This was extracted with ethyl acetate. The extract was dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated. The residue was dried under reduced pressure to give the title compound (70 mg, 69%) as an amorphous form.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.57-1.72 (1H, m), 2.08-2.24 (1H, m), 2.36-2.59 (1H, m), 2.84 (1H, t, J=11.1 Hz), 2.91-3.01 (1H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.55-3.77 (1H, m), 3.95-4.09 (2H, m), 6.56-6.80 (2H, m), 7.02-7.42 (2H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 175 (MH^+).

Reference Example 8

(3aS*,4R*,9bR*)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline dihydrochloride



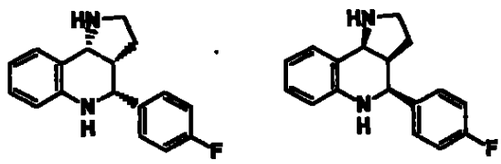
tert-Butyl (3aR*,4R*,9bR*)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate (2.65 g, 7.56 mmol) was dissolved in ethyl acetate (10 ml), and a 4N hydrogen chloride in ethyl acetate solution (20 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 12 hrs. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with ethyl acetate, and dried under reduced pressure to give the title compound (2.60 g, 77%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 1.33-1.45 (1H, m), 1.88-2.04 (1H, m), 2.81-2.92 (1H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 4.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 4.98-5.46 (3H, m), 6.76 (1H, t, J=7.1 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.32 (2H, dd, J=17.9, 7.4 Hz), 7.38-7.49 (4H, m), 8.55 (1H, br s), 10.33 (1H, br s).

LC/MS (ESI) m/z: 251 (MH^+).

Reference Example 9

(3aS*,4R*,9bR*)-4-(4-Fluorophenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline



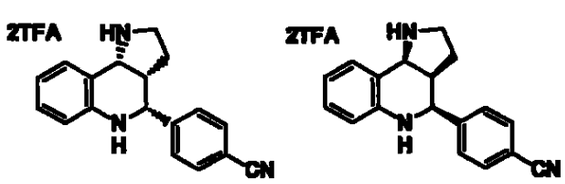
A mixture of benzyl (3aR*,4R*,9bR*)-4-(4-fluorophenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate (500 mg, 1.24 mmol) and 10% palladium on carbon (50% aqueous, 0.3 g) in ethanol (20 ml) was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere for 2 hrs. The catalyst was filtered off, and the mixture was washed with ethanol. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound (350 mg, ca. 100%) as an oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.34-1.44 (1H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 2.51-2.70 (1H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 2.86-2.97 (1H, m), 3.76 (1H, s), 4.52 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.62 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.53-6.70 (1H, m), 6.78-6.84 (1H, m), 6.97-7.12 (3H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.37-7.46 (2H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 269 (MH^+).

Reference Example 10

(3aS*,4R*,9bR*)-4-(2,3,3a,4,5,9b-Hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-4-yl)benzonitrile ditrifluoroacetate



tert-Butyl (3aR*,4R*,9bR*)-4-(2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate (670 mg, 1.78 mmol) was dissolved in chloroform (1 ml), triflu roacetic acid (1.0 ml) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction

62

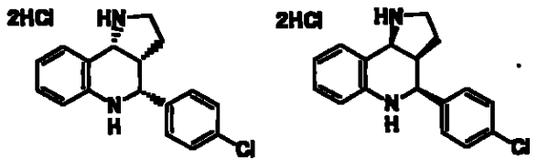
mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was suspended in chloroform and the solvent was evap rated again. The residue was washed with ether, and dried under reduced pressure to give the title compound (710 mg, 79%) as colorless crystals.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 1.29-1.45 (1H, m), 1.81-2.02 (1H, m), 2.81-3.20 (3H, m), 4.69 (1H, d, J=3.2 Hz), 4.97-5.13 (1H, m), 6.29 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 6.71-6.94 (2H, m), 7.10-7.33 (1H, m), 7.59-8.10 (5H, m), 8.54 (1H, br s), 9.70 (1H, br s).

LC/MS (ESI) m/z: 276 (MH^+).

Reference Example 11

(3aS*,4R*,9bR*)-4-(4-Chlorophenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline dihydrochloride



To a mixture of benzyl (3aR*,4R*,9bR*)-4-(4-chlorophenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate (730 mg, 1.75 mmol) and 10% palladium on carbon (50% aqueous, 0.3 g) in ethanol (10 ml) was added a hydrogen chloride in methanol solution (1 ml) and the mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere for 3 hrs. The reaction mixture was filtered, washed with aqueous methanol, and the filtrate was concentrated. The residue was dried under reduced pressure to give the crude title compound as an oil. (350 mg, ca. 100%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.28-1.48 (1H, m), 1.86-2.03 (1H, m), 2.79-2.93 (1H, m), 2.95-3.20 (2H, m), 4.18 (1H, br s), 4.61 (1H, s), 5.02 (1H, s), 6.22 (1H, br s), 6.76 (1H, t, J=7.4 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.32 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.38-7.75 (4H, m), 8.59 (1H,

br s), 10.6 (1H, br s).

LC/MS (ESI) m/z: 285 (MH^+).

In the same manner as described in Reference Example 7 to Reference Example 11, Cbz group and Boc group were removed from the compounds of Reference Example 6 and Table 1, respectively. The synthesized compounds are shown in Table 2.

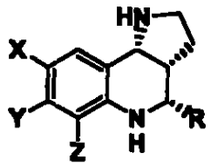


Table 2

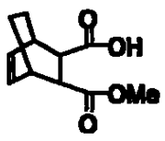
No.	R	X	Y	Z	salt
1	H	H	H	H	-
2	phenyl	H	H	H	2HCl
3	phenyl	F	H	H	2HCl
4	phenyl	Cl	H	H	2HCl
5	phenyl	Me	H	H	2HCl
6	phenyl	OMe	H	H	2HCl
7	phenyl	CN	H	H	2HCl
8	phenyl	Bu	H	H	2HCl
9	phenyl	H	F	H	2HCl
10	phenyl	H	Cl	H	2HCl
11	phenyl	H	Me	H	2HCl
12	phenyl	H	OMe	H	2HCl
13	phenyl	H	CN	H	-
14	phenyl	H	H	F	2HCl
15	phenyl	H	H	Cl	2HCl
16	phenyl	H	H	Me	2HCl
17	4-fluorophenyl	H	H	H	-
18	4-fluorophenyl	F	H	H	2HCl
19	4-chlorophenyl	H	H	H	2HCl
20	4-tolyl	H	H	H	-

21	4-cyanophenyl	H	H	H	2TFA
22	4-(methylthio)phenyl	H	H	H	2HCl
23	3-chlorophenyl	H	H	H	2HCl
24	2-chlorophenyl	H	H	H	2HCl
25	1-naphthyl	H	H	H	-
26	2-furyl	H	H	H	2TFA
27	3-furyl	H	H	H	2TFA
28	2-methyl-3-furyl	H	H	H	2HCl
29	2-thienyl	H	H	H	2TFA
30	3-thienyl	H	H	H	2TFA
31	pyridin-2-yl	H	H	H	-
32	pyridin-3-yl	H	H	H	3TFA
33	pyridin-4-yl	H	H	H	-
34	1-Cbz-pyrrol-2-yl	H	H	H	2TFA
35	1-Boc-pyrrol-3-yl	H	H	H	-
36	1-methylpyrrol-2-yl	H	H	H	-
37	1-pivaloyloxymethyl-imidazol-2-yl	H	H	H	2HCl
38	1-pivaloyloxymethyl-imidazol-4-yl	H	H	H	-
39	1,3-thiazol-2-yl	H	H	H	2TFA
40	1,3-thiazol-5-yl	H	H	H	2HCl
41	1,3-oxazol-4-yl	H	H	H	2HCl
42	ethyl	H	H	H	2HCl
43	propyl	H	H	H	-
44	isopropyl	H	H	H	-
45	cyclopropyl	H	H	H	2HCl
46	isobutyl	H	H	H	-
47	tert-butyl	H	H	H	-
48	butyl	H	H	H	-
49	hexyl	H	H	H	-
50	benzyloxymethyl	H	H	H	2HCl
51	(tert-butoxycarbonyl)(methyl)-aminomethyl	H	H	H	-
52	4-(N-Cbz-piperidinyl)	H	H	H	2HCl
53	N-Cbz-aminomethyl	H	H	H	2HCl

54	2-(N-Cbz-aminoethyl)	H	H	H	2HCl
55	tetrahydro-2H-pyran-4-yl	H	H	H	2HCl
56	1-(4-methoxybenzyl)imidazol-2-yl	H	H	H	-
57	1-(4-methoxybenzyl)pyrazol-5-yl	H	H	H	-
58	1-(trityl)pyrazol-5-yl	H	H	H	-
59	1-trityl-1H-1,2,4-triazol-5-yl	H	H	H	-
60	ethoxymethyl	H	H	H	2HCl
61	methoxymethyl	H	H	H	2HCl

Reference Example 12

cis-3-(Methoxycarbonyl)bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxylic acid

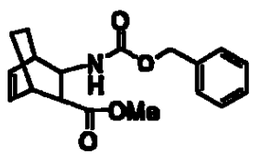


3a,4,7,7a-Tetrahydro-4,7-ethano-2-benzofuran-1,3-dione (10.2 g, 57.2 mmol) was suspended in methanol (70 ml), and the suspension was heated under reflux for 12 hrs. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound (11.6 g, 97%) as crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.27-1.38 (2H, m), 1.47-1.64 (2H, m), 2.89-3.27 (4H, m), 3.59 (3H, s), 6.26-6.41 (2H, m).

Reference Example 13

Methyl cis-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxylate



The compound (10.5 g, 50.2 mmol) synthesized in Reference Example 12 was dissolved in dichlor methane (150 ml), triethylamine (5.3 g, 52.7 mmol) and ethyl chl rocarb nate (5.7 g, 52.7 mmol) were added at -10°C

64

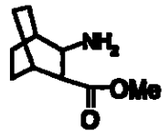
and the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. To this mixture was added a mixture of sodium azide (6.5 g, 100 mmol), tetrabutyl ammonium sulfate (3.4 g, 10 mmol) and water (50 ml), and the mixture was stirred at 5°C for 3 hrs. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was was extracted with chloroform. The extract was washed with water, dried (over anhydrous Na_2SO_4) and the solvent was evaporated under reduced pressure to give methyl cis-3-(azidecarbonyl)bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxylate.

This product (50 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (150 ml), p-toluenesulfonic acid hydrate (catalytic amount) was added, and the mixture was heated under reflux for 1.5 hrs. To the reaction mixture were added benzyl alcohol (16.2 g, 150 mmol) and (acetyloxy)(tributyl)stannane (175 mg, 0.5 mmol) and the mixture was heated under reflux for 12 hrs. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (100 g) and eluted with hexane-ethyl acetate (3:1, v/v) to give the title compound (7.7 g, 46%) as crystals from the first eluted fraction.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.13-1.62 (6H, m), 2.69-2.80 (1H, m), 3.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 3.45 (3H, s), 4.29-4.41 (1H, m), 4.96-5.13 (2H, m), 6.16 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.54 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.29-7.39 (5H, m).

Reference Example 14

Methyl cis-3-aminobicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate



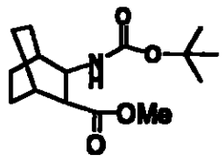
The compound (3.8 g, 11.5 mmol) synthesized in Reference Example 13 was dissolved in methanol (50 ml), and the mixture was stirred in the presence of 10%

palladium on carbon (50% aqueous, 1.0 g) at room temperature under hydrogen atmosphere for 12 hrs. The catalyst was filtered off, and the residue was washed with methanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound (2.35 g, ca. 100%) as an oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.23-2.03 (10H, m), 2.75-2.77 (1H, m), 3.34 (1H, dd, J=9.6, 3.5 Hz), 3.71 (s, 3H).

Reference Example 15

Methyl cis-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]bicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate

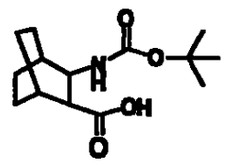


The compound (2.1 g, 11.5 mmol) synthesized in Reference Example 14 was suspended in dichloromethane (400 ml), di-tert-butyl dicarbonate (41.6 g, 19.1 mmol) was added and the mixture was stirred for 2 hrs. Water was added to the reaction mixture, and separated aqueous layer was extracted with chloroform. The organic layers were combined, dried (over anhydrous Na_2SO_4), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (100 g) and eluted with hexane-ethyl acetate (1:1, v/v) to give the title compound (2.7 g, 83%) as an amorphous form.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.35-1.92 (19H, m), 2.96 (1H, d, J=10.3 Hz), 3.66-3.67 (3H, m), 4.02-4.10 (1H, m), 5.72 (1H, d, J=9.3 Hz).

Reference Example 16

cis 3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]bicycl [2.2.2]octane-2-carboxylic acid

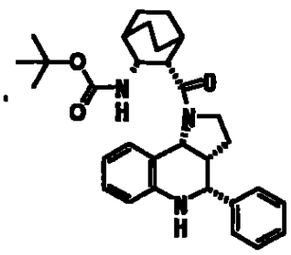


A mixture of the compound (5.7 g, 19.5 mmol) synthesized in Reference Example 15, methanol (5 ml) and 1N aqueous sodium hydroxide solution (5 ml) was stirred at room temperature for 1 hr. 1N Aqueous sodium hydroxide solution (5 ml) was added to the reaction mixture, and the mixture was furhter stirred for 1 hr, and neutralized with 1N hydrochloric acid. The obtained crystals were collected by filtration, washed with water, and dried under reduced pressure to give the title compound (5.2 g, 94%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.34-2.33 (18H, m), 2.81-3.08 (1H, m), 4.05-4.17 (1H, m), 5.78-5.85 (1H, m), 7.01-7.10 (1H, m).

Reference Example 17

tert-Butyl {(2R*,3S*)-3-[(3aR*,4R*,9bR*)-(4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-yl)carbonyl]bicyclo[2.2.2]oct-2-yl}carbamate

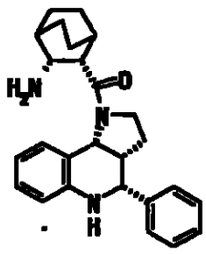


To a mixture of the compound (500 mg, 2.0 mmol) synthesized in Reference Example 8, the compound (566 mg, 2.0 mmol) synthesized in Reference Example 16, triethylamine (0.61 ml, 4.4 mmol), acetonitrile (10 ml) and tetrahydrofuran (10 ml) was added dropwise DEPC (359 mg, 2.2 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred at the same temperature for 15 min. and at room temperature for 1 hr. To the reaction mixture was added

saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous Na_2SO_4), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (30 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (6:1-2:1, v/v) to give the title compound (750 mg, 75%) as an amorphous form.
LC/MS (ESI) m/z: 502 (MH^+).

Reference Example 18

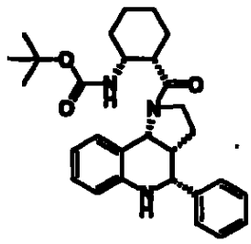
(2R*,3S*)-3-[(3aR*,4R*,9bR*)-(4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl]bicyclo[2.2.2]octane-2-amine hydrochloride



The compound (730 mg, 1.46 mmol) synthesized in Reference Example 17 was dissolved in ethyl acetate (5 ml), a 4N hydrogen chloride in ethyl acetate solution (5 ml) was added and the mixture was stirred for 3 hrs. The obtained crystals were collected by filtration, washed with ethyl acetate, and dried to give the title compound (630 mg, 92%).
LC/MS (ESI) m/z: 402 (MH^+).

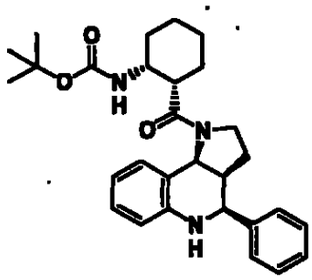
Reference Example 19

tert-Butyl (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexylcarbomate



and

(1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexylcarbamate



To a solution of the compound (13 g, 40.2 mmol) synthesized in Reference Example 8 and (1S,2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexanecarboxylic acid (11.7 g, 48.2 mmol) in DMF (200 ml) were added dropwise triethylamine (16.9 ml, 121 mmol) at 0°C and subsequently a solution of DEPC (6.74 ml, 40.2 mmol) in DMF (40 ml). The mixture was stirred at the same temperature for 30 min., saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine and dried (over anhydrous $MgSO_4$). After concentration under reduced pressure, the obtained residue was subjected to column chromatography using silica gel, and eluted with hexane-ethyl acetate (10:1-1:1, v/v). tert-Butyl (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexylcarbamate (9.57 g, 50%) was obtained as a colorless amorphous form from the first object eluted fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 476 (MH^+).

tert-Butyl (1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexylcarbamate (9.53 g, 50%) was obtained as a colorless amorphous form from the second object eluted fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 476 (MH^+).

In the same manner as in Reference Example 19, the compounds in Table 3 were synthesized using the compounds of Table 2.

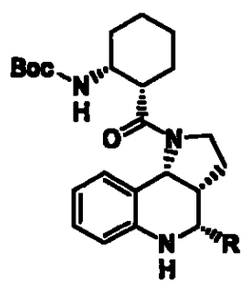


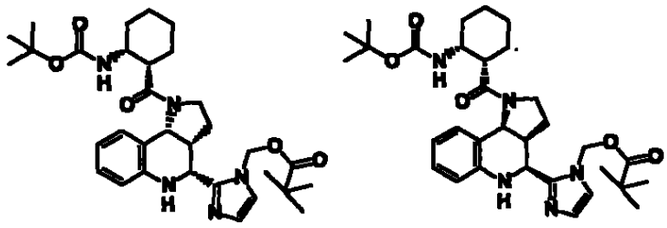
Table 3

No.	R
1	phenyl
2	3-thienyl
3	1-propyl
4	cyclopropyl
5	methoxymethyl
6	1,3-oxazol-4-yl
7	2-methyl-3-furyl
8	1,3-thiazol-5-yl
9	Ethoxymethyl
10	1-Cbz-pyrrol-2-yl
11	tetrahydro-2H-pyran-4-yl

Reference Example 20

{2-[(3aR*,4R*,9bR*)-1-({(1S,2R)-2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}carbonyl)-2,3,3a,4,5,9b-

hexahydro-1H-pyrr lo[3,2-c]quinolin-4-yl]-1H-imidazol-1-yl}methyl pivalate

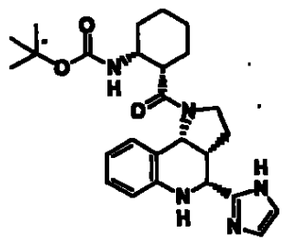


In the same manner as in Reference Example 19 and using {2-[(3aS*,4R*,9bR*)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl]-1H-imidazol-1-yl}methyl pivalate dihydrochloride in Table 2, the title compound was obtained.

LC/MS (ESI) m/z: 580 (MH^+).

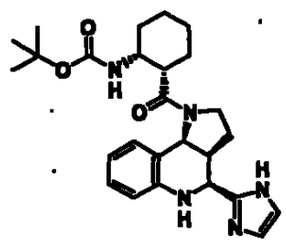
Reference Example 21

tert-Butyl ((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)carbamate



and

tert-butyl ((1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)carbamate



To a solution of the compound (5.81 g, 10 mmol) synthesized in Reference Example 20 in methanol (150 ml) was added 25% aqueous ammonia (120 ml) and the mixtur

was stirred for 4 hrs. The solvent was evaporated, the obtained residue was subjected to column chromatography using silica gel, and eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-9:1, v/v). tert-Butyl ((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)carbamate (2.00 g, 43%) was obtained as a colorless amorphous form from the first fraction.

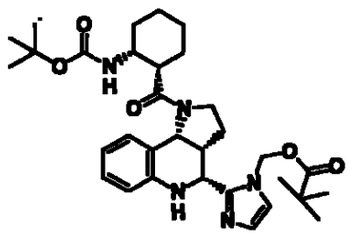
LC/MS (ESI) m/z: 466 (MH^+).

tert-Butyl ((1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)carbamate (2.11 g, 45%) was obtained as a colorless amorphous form from the second eluted fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 466 (MH^+)..

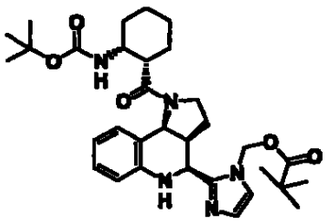
Reference Example 22

{2-[(3aR,4R,9bR)-1-({(1S,2R)-2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}carbonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl]-1H-imidazol-1-yl}methyl pivalate



and

{2-[(3aS,4S,9bS)-1-({(1S,2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}carbonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl]-1H-imidazol-1-yl}methyl pivalate



To a solution of the compound (3aR,4R,9bR) (2.42 g, 5.19 mmol) synthesized in Reference Example 21 in DMF (50 ml) was added sodium hydride (60% in oil, 0.27 g, 6.75 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Chloromethyl pivalate (0.98 ml, 6.75 mmol) was added dropwise under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. The solvent was evaporated, and the obtained residue was diluted with ethyl acetate, washed with water and saturated brine and dried (over anhydrous $MgSO_4$). After concentration under reduced pressure, the obtained residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (1:1-0:1, v/v). The title compound (2.51 g, 83%) was obtained as a colorless amorphous form the object fraction.

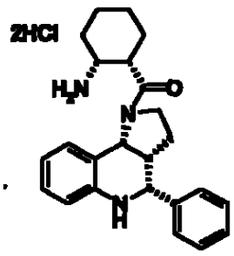
LC/MS (ESI) m/z: 580 (MH^+).

In the same manner and using the compound (3aS,4S,9bS) synthesized in Reference Example 21, {2-[(3aS,4S,9bS)-1-({(1S,2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}carbonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl]-1H-imidazol-1-yl}methyl pivalate was synthesized.

LC/MS (ESI) m/z: 580 (MH^+).

Reference Example 23

(1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexylamine dihydrochloride



A mixture of tert-butyl (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexylcarbamate (2.71 g, 5.7 mmol), a 4N hydrogen chloride in ethyl acetate solution (10 ml) and methanol (30 ml) was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was crystallized from ethyl acetate to give the title compound (2.29 g, 90%) as a colorless powder.
LC/MS (ESI) m/z: 375 (MH^+).

In the same manner as in Reference Example 23 and using the compounds synthesized in Reference Example 22 and compounds on Table 3, the compounds on Table 4 and Table 5 were synthesized.

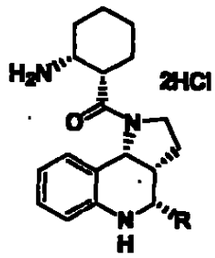


Table 4

No.	R
1	phenyl
2	3-thienyl
3	1-pivaloyloxymethyl-imidazol-2-yl
4	1-propyl
5	Cycl propyl
6	Methoxymethyl

7	1,3-oxaz 1-4-yl
8	2-methyl-3-furyl
9	1,3-thiazol-5-yl
10	ethoxymethyl
11	1-Cbz-pyrrol-2-yl
12	tetrahydro-2H-pyran-4-yl

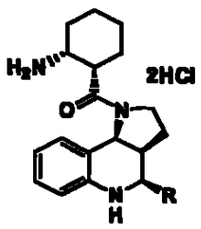
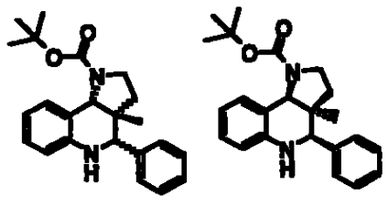


Table 5

No.	R
1	phenyl
2	3-thienyl
3	1-pivaloyloxymethyl-imidazol-2-yl
4	1-propyl
5	Cyclopropyl
6	Methoxymethyl
7	1,3-oxazol-4-yl
8	2-methyl-3-furyl
9	1,3-thiazol-5-yl
10	Ethoxymethyl
11	1-Cbz-pyrrol-2-yl
12	tetrahydro-2H-pyran-4-yl

Reference Example 24

tert-Butyl (3aR*,4S*,9bR*)-3a-methyl-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate (endo form)



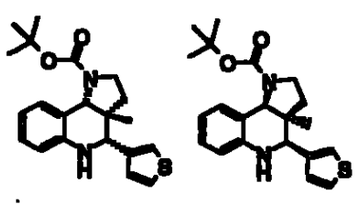
To a mixture of benzaldehyde (425 mg, 4.0 mmol), aniline (372 mg, 4.0 mmol) and acetonitrile (8 ml) wer added N-Boc-3-methyldihydropyrrole (732 g, 4.0 mmol) and $Dy(OTf)_3$ (122 mg, 0.19 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min., and at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (30 g) and eluted with hexane-ethyl acetate (4:1, v/v) to give the title compound (780 mg, 53%) as an amorphous form.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, s), 1.24-1.36 (1H, m), 1.49-1.59 (9H, m), 2.39-2.56 (1H, m), 3.24-3.58 (2H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.31-4.35 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=54.0 Hz), 6.53 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.76 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.02-7.11 (1H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.48-7.79 (1H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 365 (MH^+).

Reference Example 25

tert-Butyl (3aR^*,4R^*,9bR^*)-3a-methyl-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate (endo form)



90

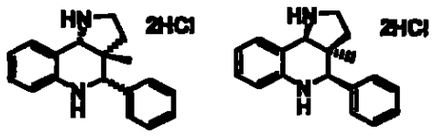
The title compound was synthesized in the same manner as in Reference Example 24 and using 3-thiophenecarbaldehyde.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.92 (3H, s), 1.23-1.38 (1H, m), 1.53 (9H, d, J=18.3 Hz), 2.36-2.53 (1H, m), 3.23-3.59 (2H, m), 3.94- 4.05 (1H, m), 4.47 (1H, d, J=4.4 Hz), 4.76-4.93 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.76 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.02-7.09 (1H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.21-7.40 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J=72.5, 7.3 Hz).

LC/MS (ESI) m/z: 371 (MH^+).

Reference Example 26

(3aS*,4S*,9bR*)-3a-Methyl-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline dihydrochloride

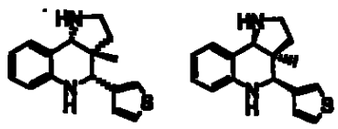


The compound (730 mg, 2.0 mmol) synthesized in Reference Example 24 was dissolved in ethyl acetate (10 ml), a 4N hydrogen chloride in ethyl acetate solution (10 ml) was added and the mixture was stirred for 12 hrs. The obtained crystals were collected by filtration, washed with ethyl acetate, and dried under reduced pressure to give the title compound (685 mg, ca. 100%) as crystals.

LC/MS (ESI) m/z: 265 (MH^+).

Reference Example 27

(3aS*,4R*,9bR*)-3a-Methyl-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline



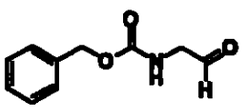
The compound (900 mg, 2.43 mmol) synthesized in Reference Example 25 was suspended in trifluoroacetic acid (5 ml), and the suspension was stirred for 30 min.

The reaction mixture was neutralized with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and extracted with chloroform. The extract was dried (over anhydrous $MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound (800 mg, ca. 100%) as crystals.

LC/MS (ESI) m/z: 271 ($M+H^+$)

Reference Example 28

Benzyl (2-oxoethyl)carbamate



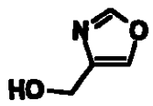
A solution (30 ml) of oxalyl chloride (1.72 ml, 20.0 mmol) in dichloromethane was added dropwise to a solution (10 ml) of dimethyl sulfoxide (2.84 ml, 40.0 mmol) in dichloromethane at -78°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 5 min. A solution (45 ml) of benzyl(2-hydroxyethyl)carbamate (1.95 g, 10.0 mmol) in dichloromethane was added to the reaction mixture and the mixture was further stirred for 15 min. Triethylamine (6.93 ml, 50.0 mmol) was added, and the mixture was stirred for 5 min. The temperature was raised to room temperature and the reaction mixture was stirred for 1.5 hrs. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, water was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (7:3-3:2, v/v) to give the title compound (930 mg, 48%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.14 (2H, d, J=5.1 Hz), 5.13 (2H, s), 5.47(1H, br), 7.31-7.37(5H, m), 9.64 (1H, s).

71

Reference Example 29

1,3-Oxazol-4-ylmethanol

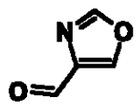


To a suspension of lithium aluminum hydride (2.69 g, 70.9 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) was added dropwise a solution of ethyl 1,3-oxazole-4-carboxylate (5.00 g, 35.4 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 hrs, and the temperature was gradually raised to 0°C. After stirring for 1 hr, water (2.7 ml) was added, then 15% aqueous sodium hydroxide solution (2.7 ml) and then water (8.1 ml) were added and the mixture was stirred. The reaction mixture was dried over anhydrous $MgSO_4$, the precipitate was filtered off through celite, and the filtrate was concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with ethyl acetate to give the title compound (930 mg, 27%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3.27 (1H, br s), 4.64 (2H, s), 7.64 (1H, s), 7.90 (1H, s).

Reference Example 30

1,3-Oxazole-4-carbaldehyde

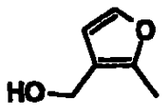


To a solution of 1,3-oxazole-4-ylmethanol (1.88 g, 1930 mmol) in chloroform (200 ml) was added manganese dioxide (33.0 g, 379 mmol), and the mixture was stirred overnight at room temperature. Insoluble materials were filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound (1.00 g, 54%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 7.99 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.0 (1H, s).

Reference Example 31

(2-Methyl-3-furyl)methanol

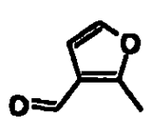


To a suspension of lithium aluminum hydride (5.17 g, 136 mmol) in tetrahydrofuran (300 ml) was added dropwise a solution of ethyl 2-methyl-3-furoate (10.0 g, 64.9 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) at -78°C. The reaction mixture was stirred at the same temperature f r 4 hrs, the temperature was gradually raised to 0°C and the mixture was further stirred for 1 hr. Water and 15% aqueous sodium hydroxide solution were added, and anhydrous $MgSO_4$ was added to the mixture. The mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (8:2, v/v) to give the title compound (7.98 g, ca. 100%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.29 (3H, s), 4.47 (2H, d, J=5.4 Hz), 6.36 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.26 (1H, d, J=1.5 Hz).

Reference Example 32

2-Methyl-3-furaldehyde



To a solution of (2-methyl-3-furyl)methanol (2.00 g, 17.8 mmol) in chloroform (200 ml) was added manganese dioxide (33.0 g, 379 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 16 hrs and futher at 60°C for 3 hrs. Insoluble materials were filtered off, and the filtrate was c ncentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column

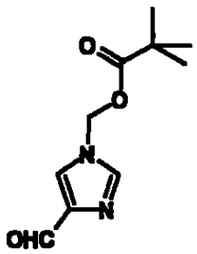
72

chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (95:5-90:10, v/v) to give the title compound (235 mg, 12%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.59 (3H, s), 6.68 (1H, s), 7.29 (1H, s), 9.93 (1H, s).

Reference Example 33

(4-Formyl-1H-imidazol-1-yl)methyl pivalate

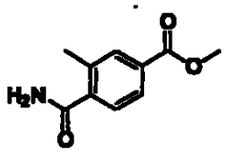


To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 1.0 g, 26 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) was added dropwise a solution of 1H-imidazole-4-carbaldehyde (1.92 g, 20 mmol) in DMF (5 ml) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Chloromethyl pivalate (3.92 g, 26 mmol) was further added dropwise at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with 6% aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (100 g), and eluted with hexane-ethyl acetat (4:1-1:2, v/v) to give the title compound (4.11 g, 98%) as a pale-yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.18 (9H, s), 5.90 (2H, s), 7.77-7.79 (2H, m), 9.90 (1H, s).

Reference Example 34

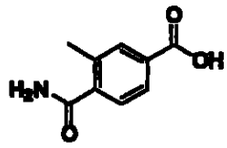
Methyl 4-(aminocarbonyl)-3-methylbenzoate



A mixture of 4-bromo-2-methylbenzamide (1.65 g, 7.75 mmol), triethylamine(2.17 ml, 15.5 mmol), palladium acetate (0.0873 g, 0.388 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.215 g, 0.388 mmol), methanol (5 ml) and DMF (15 ml) was stirred under a carbon monoxide atmosphere at 70°C for 22 hrs. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and saturated brine, and dried (over anhydrous $MgSO_4$). After concentration under reduced pressure, the obtained crystals were recrystallized from ethyl acetate to give the title compound (1.05 g, 70%) as a pale-brown needle.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.53 (3H, s), 3.39 (3H, s), 5.73-5.96 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.85-7.94 (2H, m).

Reference Example 35

4-(Aminocarbonyl)-3-methylbenzoic acid



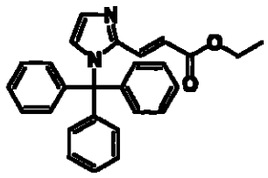
To a solution of the compound (0.759 g, 3.39 mmol) synthesized in Reference Example 34 in methanol (20 ml) was added dropwise 1N aqueous sodium hydroxide solution (7.9 ml, 7.9 mmol), and the mixture was stirred at 60°C for 2.5 hrs. After cooling to room temperature, and the reaction mixture was concentrated to about half volume under reduced pressure. Water was added and the mixture was washed with diethyl ether. The organic layer was extracted with water, and 6N hydrochloric acid (1.5 ml) was added dropwise to the combined aqueous layers at 0°C. The precipitated colorless p wder was collected by filtration, and washed with water to give the title

compound (0.643 g, 91%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 2.40 (3H, s), 7.44 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.52 (1H, br s), 7.75-7.89 (3H, m).

Reference Example 36

Ethyl (2E)-3-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)acrylate

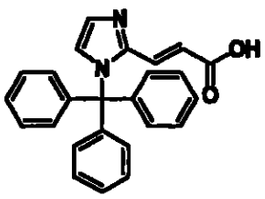


To a suspension of sodium hydride (60% in oil, 0.811 g, 20.3 mmol) in tetrahydrofuran (60 ml) was added dropwise ethyl (diethoxyphosphoryl)acetate (4.33 ml, 21.8 mmol) and the mixture was stirred for 30 min. A solution of 2-formyl-1-tritylimidazole (5.28 g, 15.6 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml) was added dropwise and the mixture was stirred for 8 hrs. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine and dried (over anhydrous $MgSO_4$). After concentration under reduced pressure, the obtained residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (9:1-1:1, v/v). The title compound (3.28 g, 52%) was obtained as a colorless powder from the object fraction.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.13 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.00 (2H, d, J=7.2 Hz), 6.51 (1H, d, J=15.3 Hz), 6.68 (1H, d, J=15.3 Hz), 6.86 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.08-7.16 (7H, m), 7.28-7.35 (9H, m).

Reference Example 37

(2E)-3-(1-Trityl-1H-imidazol-2-yl)acrylic acid

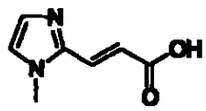


In the same manner as in Reference Example 35 and using the compound obtained in Reference Example 36, the title compound was synthesized.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 6.28 (1H, d, J=15.0 Hz), 6.55 (1H, d, J=15.0 Hz), 6.82 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.00-7.08 (6H, m), 7.10 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.33-7.45 (9H, m), 12.1 (1H, br s).

Reference Example 38

(2E)-3-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)acrylic acid

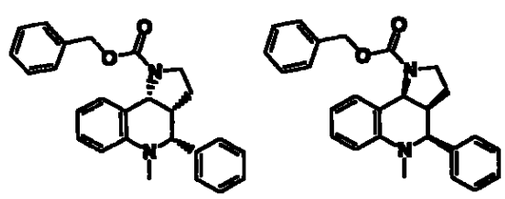


In the same manner as in Reference Example 36 and Reference Example 35 and using 2-formyl-1-methylimidazole instead of 2-formyl-1-tritylimidazole of Reference Example 36, the title compound was synthesized.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ: 3.76 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=15.5 Hz), 7.05 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.46 (1H, d, J=15.3 Hz).

Reference Example 39

Benzyl (3aR*,4R*,9bR*)-5-methyl-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate



Sodium hydride (60% in oil, 120 mg, 3.0 mmol) was suspended in DMF (12 ml), benzyl (3aR*,4R*,9bR*)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate (960 mg, 2.5 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. Thereto was added methyl iodide (426 mg, 3.0 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hrs. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed

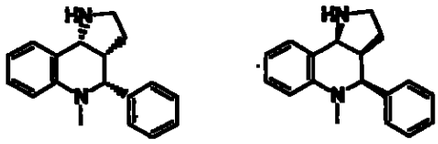
with saturated brine, dried (over anhydr us Na_2SO_4), and the solvent was evaporated. The r sidue was subjected t column chromatography using silica gel (30 g) and eluted with hexane-ethyl acetate (5:1, v/v) to give the title compound (330 mg, 33%) as an amorphous form.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.51-1.58 (1H, m), 1.87-2.16 (1H, m), 2.39-2.62 (1H, m), 2.74 (3H, d, J=2.0 Hz), 3.25-3.48 (2H, m), 4.49 (1H, dd, J=6.2, 3.8 Hz), 5.15-5.43 (3H, m), 6.64-6.85 (2H, m), 7.11-7.23 (1H, m), 7.24-7.59 (11H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 399 (MH^+).

Reference Example 40

(3aR*,4R*,9bR*)-5-Methyl-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline



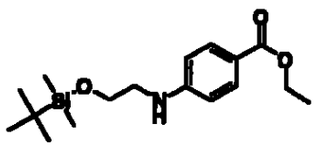
The compound (300 mg, 0.75 mmol) synthesized in Reference Example 39 was dissolved in ethanol (10 ml), and hydrogenation reaction was carried out in the presence of 10% palladium on carbon (50% aqueous, 0.15 g) at room temperature for 2 hrs. The catalyst was filtered off and washed with ethanol. The filtrate and washings were combined and concentrated under reduced pressure to give the title compound as an oil (150 mg, 65%). This product was not purified further and used for the next reaction.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.59-1.73 (2H, m), 1.87-2.02 (1H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 2.70-2.86 (4H, m), 4.24-4.32 (1H, m), 4.41 (1H, d, J=4.6 Hz), 6.76-6.83 (2H, m), 7.16-7.39 (7H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 265 (MH^+).

Reference Example 41

Ethyl 4-[(2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-amino]benzoate

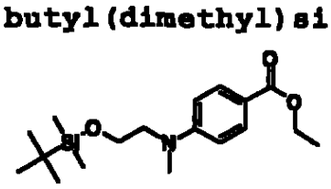


To a solution of {[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}acetaldehyde (2.00 g, 11.5 mmol) in dichloromethane (50 ml) was added ethyl 4-aminobenzoate (1.90 g, 11.5 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Sodium triacetoxyborohydride (3.41 g, 16.1 mmol) was added, and the mixture was stirred overnight. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added to the reaction mixture under ice-cooling, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-1:1, v/v) to give the title compound (3.52 g, 95%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.00 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.29 (3H, t, J=6.9 Hz), 3.21 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.75 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.24 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.50 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.1 Hz).

Reference Example 42

Ethyl 4-[(2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)(methyl)amino]benzoate



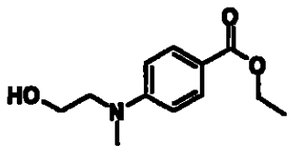
To a solution of ethyl 4-[(2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]benzoate (2.52 g, 7.79 mmol) in dichloromethane (32 ml) were added 37% aqueous formaldehyde solution (2.08 ml, 25.7 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (6.93 g, 32.7 mmol) and the mixture was heated under reflux overnight. Aqueous

sodium hydrogen carbonate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (1:0-7:3, v/v) to give the title compound (2.33 g, 89%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.00 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.36 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.05 (3H, s), 3.53 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.78 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.64 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.88 (2H, d, J=7.2 Hz).

Reference Example 43

Ethyl 4-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]benzoate

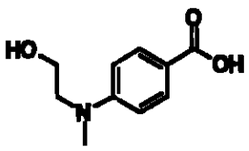


To a solution (30 ml) of ethyl 4-[(2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)(methyl)amino]benzoate (2.33 g, 6.90 mmol) in tetrahydrofuran was added tetrabutyl ammoniumfluoride (1.0 M toluene solution, 10.4 ml, 10.4 mmol) at room temperature and the mixture was stirred overnight. After concentration of the reaction mixture under reduced pressure, the residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (3:2-1:4, v/v) to give the title compound (1.11 g, 72%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.36 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.07 (3H, s), 3.57 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.84 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.70 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.0 Hz).

Reference Example 44

4-[(2-Hydroxyethyl)(methyl)amino]benzoic acid

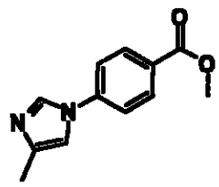


To a solution (10 ml) of ethyl 4-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]benzoate (500 mg, 2.24 mmol) in methanol was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (10 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hrs. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was washed with diethyl ether. 1M Hydrochloric acid (10 ml) was added, and the mixture was extracted with dichloromethane and concentrated under reduced pressure to give the title compound (119 mg, 27%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3.07 (3H, s), 3.56 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.78 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.84 (1H, s), 6.70 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.9 Hz).

Reference Example 45

Methyl 4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzoate

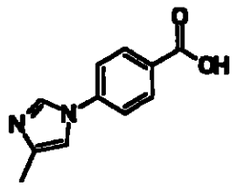


A mixture of methyl 4-fluorobenzoate (1.00 g, 6.49 mmol), 4-methylimidazole (559 mg, 6.81 mmol), potassium carbonate (941 mg, 6.81 mmol) and DMF (30 ml) was stirred at 110°C for 24 hrs. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using basic silica gel and eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-1:1, v/v) to give the title compound (137 mg, 10%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.31 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.41-7.44 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.11-8.19 (2H, m).

Reference Example 46

4-(4-Methyl-1H-imidazol-1-yl)benzoic acid

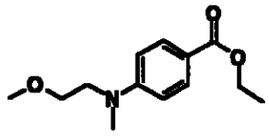


To a solution (5 ml) of methyl 4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzoate (137 mg, 0.635 mmol) in methan 1 was added 1M sodium hydroxide (5 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hrs. 1M Hydrochloric acid (5 ml) was added to the reaction mixture, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was used for the next reaction without purification.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.50 (3H, s), 7.68 (1H, s), 7.77 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 9.77 (1H, s).

Reference Example 47

Ethyl 4-[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]benzoate



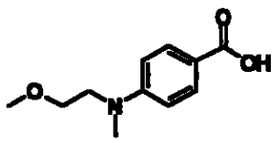
To a solution of ethyl 4-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]benzoate (611 mg, 2.74 mmol) in DMF (10 ml) were added sodium hydride (60% in oil, 143 mg, 3.56 mmol) and methyl iodide (0.222 ml, 3.56 mmol), and the mixture was stirred overnight at room temperature. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (1:0-7:3, v/v) to give the

title compound (467 mg, 72%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.06 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.56-3.58 (4H, m), 4.31 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.66 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.90 (2H, d, J=7.2 Hz).

Reference Example 48

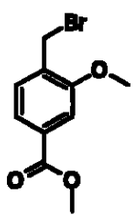
4-[(2-Methoxyethyl)(methyl)amino]benzoic acid



To a solution (10 ml) of ethyl 4-[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]benzoate (467 mg, 1.97 mmol) in methanol was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (10 ml), and the mixture was stirred at 50°C for 3 hrs. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and water and diethyl ether were added to the residue. The organic layer was separated. The aqueous layer was neutralized with 1M hydrochloric acid (10 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to give the title compound (340 mg, 82%) as a white solid.

Reference Example 49

Methyl 4-(bromomethyl)-3-methoxybenzoate



A mixture of methyl 3-methoxy-4-methylbenzoate (10.0 g, 55.5 mmol), N-bromosuccinimide (10.7 g, 60.9 mmol), 2,2'-azobis(isobutyronitrile)(1.6 mg) and ethyl acetate (200 ml) was heated under reflux overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure, and hexane was added t the residue. The precipitate was

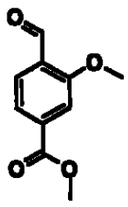
77

filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromat graphy and eluted with hexan -ethyl acetate (9:1-7:3, v/v) to give the title compound (12.8 g, 92%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.38 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.53 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.5, 8.1 Hz).

Reference Example 50

Methyl 4-formyl-3-methoxybenzoate

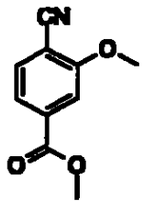


To a solution of methyl 4-(bromomethyl)-3-methoxybenzoate (3.00 g, 11.6 mmol) in dimethyl sulfoxide (16 ml) was added sodium hydrogen carbonate (1.00 g, 13.6 mmol), and the mixture was stirred at 50°C for 3 hrs. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous $MgSO_4$ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (1:0-7:3, v/v) to give the title compound (870 mg, 39%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3.96 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.67 (1H, s), 7,68 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.9 Hz), 10.51 (1H, s).

Reference Example 51

Methyl 4-cyano-3-methoxybenzoate

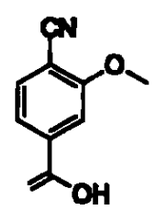


To a solution (20 ml) of methyl 4-formyl-3-methoxybenzoate (870 mg, 4.48 mmol) in formic acid was added hydroxylamine hydrochloride (405 mg, 5.82 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The temperature was raised to 50°C, and the mixture was further stirred for 24 hrs. Water was added to the reaction mixture, the mixture was neutralized with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (1:0-7:3, v/v) to give the title compound (780 mg, 91%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.96 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.62-7.69 (3H, m).

Reference Example 52

4-Cyano-3-methoxybenzoic acid

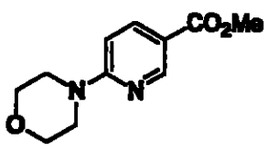


To a solution (37 ml) of methyl 4-cyano-3-methoxybenzoate (700 mg, 3.66 mmol) in methanol was added 1M aqueous sodium hydroxide solution (37 ml), and the mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was dissolved in water, and the mixture was

washed with diethyl ether. The aqueous layer was neutralized with 1M hydrochloric acid and extracted with dichloromethane. The extract was dried over anhydr us $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to give the title compound (690 mg, ca. 100%) as a white solid.

Reference Example 53

Methyl 6-morpholin-4-ylnicotinate

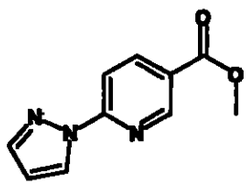


A mixture of methyl 6-chloronicotinate (1.02 g, 5.93 mmol), morpholine (0.57 ml, 6.52 mmol), potassium carbonate (1.06 g, 7.71 mmol) and DMF (20 ml) was stirred at 100°C for 6 hrs. The reaction mixture was cooled to room temperature, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and concentrated under reduced pressure. The obtained solid was collected by filtration and washed with diisopropy ether to give the title compound (0.93 g, 71%) as a colorless powder.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3.64-3.70 (4H, m), 3.78-3.85 (4H, m), 3.88 (3H, s), 6.57 (1H, dd, J=9.0, 0.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 8.81 (1H, dd, J=2.4, 0.6 Hz).

Reference Example 54

Methyl 6-(1H-pyrazol-1-yl)nicotinate



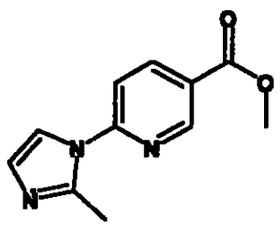
To a suspension of pyrrole (0.356 g, 5.23 mmol) in DMF (20 ml) was added sodium hydride (60% in oil, 0.233 g, 5.81 mmol). After stirring for 5 hrs., methyl 6-chloronicotinate (1.00 g, 5.81 mmol) was added, and the

mixture was further stirred for 27 hrs. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine and dried (over anhydrous $MgSO_4$). After concentration under reduced pressure, the precipitated solid was collected by filtration and washed with hexane to give the title compound (0.683 g, 64%) as a colorless powder.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 3.97 (3H, s), 6.51 (1H, dd, J=4.2, 2.4 Hz), 7.75-7.81 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J=12.6, 0.9 Hz), 8.40 (1H, dd, J=12.6, 3.3 Hz), 8.62 (1H, dd, J=4.2, 1.2 Hz), 9.03 (1H, dd, J=3.3, 0.9Hz).

Reference Example 55

Methyl 6-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)nicotinate



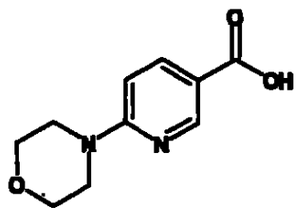
In the same manner as in Reference Example 54 and using 2-methylimidazole, the title compound was synthesized.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 2.67 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.35-7.43 (2H, m), 8.40-8.47 (1H, m), 9.14-9.17 (1H, m).

The following compounds of Reference Example 56 - Reference Example 58 were hydrolyzed at room temperature in the same manner as in Reference Example 35.

Reference Example 56

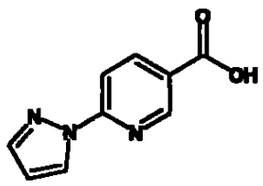
6-Morpholin-4-ylnicotinic acid



^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ:3.56-3.62 (4H, m), 3.65-3.71 (4H, m), 6.86 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.95 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.4 Hz).

Reference Example 57

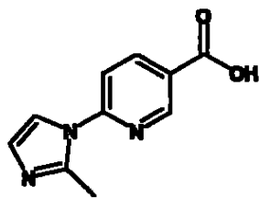
6-(1H-Pyrazol-1-yl)nicotinic acid



^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ□: 6.65 (1H, dd, J=2.7, 1.5 Hz), 7.92 (1H, dd, J=1.5, 0.6 Hz), 8.04 (1H, dd, J=8.7, 0.9 Hz), 8.44 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 8.70 (1H, dd, J=2.7, 0.6 Hz), 8.96 (1H, dd, J=2.1, 0.9 Hz).

Reference Example 58

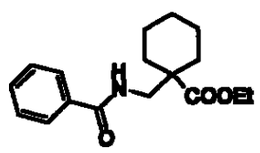
6-(2-Methyl-1H-imidazol-1-yl)nicotinic acid



^{1}H-NMR (CD_3OD)δ□: 2.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.01-7.05 (2H, m), 7.89 (1H, dd, J=9.6, 3.3 Hz), 8.48 (1H, dd, J=3.3, 1.2 Hz).

Reference Example 59

Ethyl 1-[(benzoylamino)methyl]cyclohexanecarboxylate



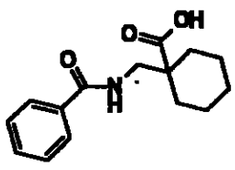
A solution of ethyl 1-cyanocyclohexanecarboxylate

(10.0 g, 55.1 mmol) in ethanol (200 ml) was stirred at 40°C for 12 hrs., in the presence of Raney-nickel (10 g), under a hydrogen atmosphere (4 atm). The catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Ethyl acetate (300 ml) and 10% aqueous sodium carbonate solution (150 ml) were added to the residue, benzoyl chloride (6.34 ml, 55.1 ml) was added dropwise at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 6 hrs. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined and dried over anhydrous $MgSO_4$. After concentration under reduced pressure, the residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (3:1-1:1, v/v) to give the title compound (10.2 g, 63%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ:1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.40-1.70 (8H, m), 2.04 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.61 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.21 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.60 (1H, br s), 7.26-7.53 (3H, m), 7.73-7.78 (2H, m).

Reference Example 60

1-[(Benzoylamino)methyl]cyclohexanecarboxylic acid



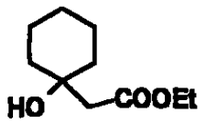
To a solution of ethyl 1-[(benzoylamino)methyl]cyclohexanecarboxylate (10.2 g, 35.1 mmol) in ethanol (50 ml) was added 50% aqueous potassium hydroxide solution (4 ml), and the mixture was heated under reflux for 6 hrs. Water (400 ml) was added and the reaction mixture was washed with diethyl ether. The aqueous layer was acidified (pH 2) with 5N hydrochloric acid, the precipitate was collected by

filtration, washed with water and dried at 50°C under reduced pressure. Recrystallization from ethanol-toluene gave the title compound (6.83 g, 74%) as col rless crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ:1.05-1.63 (8H, m), 1.85-2.03 (2H, br), 3.38 (2H, d, J=6.2 Hz), 7.39-7.58 (3H, m), 7.75-7.88 (2H, m), 8.30 (1H, br s), 12.21 (1H, s).

Reference Example 61

(1-Hydroxycyclohexyl)ethyl acetate

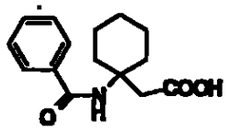


To a solution of cyclohexanone (9.52 g, 97.0 mmol), a zinc powder (7.6 g, 116.4 mmol) and a small amount of iodine in THF (100 ml) was added dropwise ethyl bromoacetate (11.8 ml, 106.7 mmol) under a nitrogen atmosphere, and the mixture was heated under reflux for 5 hrs. 10% Sulfuric acid (100 ml) was carefully added under ice-cooling, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, dried over anhydrous $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure to give the title compound (17.2 g, 94%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.27 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.35-1.71 (10H, m), 2.46 (2H, s), 3.43 (1H, s), 4.17 (2H, q, J=7.4 Hz).

Reference Example 62

[1-(Benzoylamino)cyclohexyl]acetic acid



To a mixture of ethyl (1-hydroxycyclohexyl)acetate (17.1 g, 92.1 mmol) and benzonitrile (9.5 ml, 92.1 mmol) was added conc. sulfuric acid (50 ml) at 0°C, and the

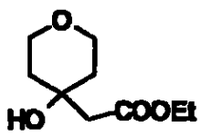
mixture was stirred at room temperature for 12 hrs. Water (200 ml) was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and then with saturated brine and dried over anhydrous $MgSO_4$. After concentration under reduced pressure, ethanol (50 ml) and 50% aqueous potassium hydroxide solution (10 ml) were added to the residue, and the mixture was heated under reflux for 6 hrs. Water (400 ml) was added to the reaction mixture, and the mixture was washed with diethyl ether. The aqueous layer was acidified (pH 2) with 5N hydrochloric acid, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. The obtained solid was recrystallized from ethanol-toluene to give the title compound (18.1 g, 75%) as colorless crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.14-1.62 (8H, m), 2.25-2.43 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.32 (1H, s), 7.36-7.57 (3H, m), 7.73-7.80 (2H, m), 11.93 (1H, s).

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

Reference Example 63

Ethyl (4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetate



To a solution of tetrahydro-4H-pyran-4-one (5.5 g, 51.6 mmol), a zinc powder (4.05 g, 61.9 mmol) and a small amount of iodine in tetrahydrofuran (60 ml) was added dropwise ethyl bromoacetate (6.28 ml, 56.7 mmol) under a nitrogen atmosphere. After heating under reflux for 6 hrs., 10% sulfuric acid (50 ml) was carefully added under ice-cooling and the mixture was extracted

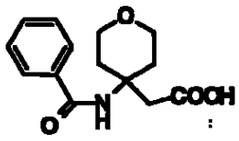
81

with ethyl acetate. The extract was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, dried over anhydr us $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to give the title compound (6.73 g, 69%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.62-1.68 (4H, m), 2.48 (2H, s), 3.67-4.00 (5H, m), 4.19 (2H, q, J=6.8 Hz).

Reference Example 64

[4-(Benzoylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]acetic acid



To a mixture of ethyl (4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetate (6.73 g, 35.8 mmol) and benzonitrile (4.05 ml, 39.3 mmol) was added conc. sulfuric acid (25 ml) under ice-cooling. After stirring at room temperature for 16 hrs., the reaction mixture was added to water (100 ml) under ice-cooling, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, then with saturated brine and dried over anhydrous $MgSO_4$. After concentration under reduced pressure, ethanol (50 ml) and 50% aqueous potassium hydroxide solution (10 ml) was added to the obtained residue, and the mixture was heated under reflux for 6 hrs. Water (200 ml) was added to the reaction mixture and the mixture was washed with diethyl ether. The aqueous layer was acidified (pH 2) with 5N hydrochloric acid, extracted with ethyl acetate-tetrahydrofuran (2:1, v/v). The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. The obtained solid was collected by filtration and washed with diisopropy ether to give the title compound (1.64 g, 17%) as

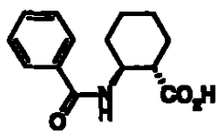
colorless crystals.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ:1.59-1.75 (2H, m), 2.23-2.42 (2H, m), 2.80 (2H, s), 3.50-3.67 (4H, m), 7.38-7.54 (3H, m), 7.76-7.87 (3H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 264 (MH^+).

Reference Example 65

(1S,2S)-2-(Benzoylamino)cyclohexanecarboxylic acid



A mixture of (1R,2S)-2-(benzoylamino)cyclohexanecarboxylic acid (2.47 g, 10 mmol), 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2.30 g, 12 mmol), acetonitrile (25 ml) and tetrahydrofuran (25 ml) was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, methanol (25 ml) was added, and the mixture was stirred at 60°C for 3 hrs. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, dil. hydrochloric acid was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with aqueous sodium hydrogen carbonate solution, then with saturated brine and dried (over anhydrous $MgSO_4$). The solvent was evaporated under reduced pressure. 28% Sodium methoxide in methanol solution (1.93 g, 10 mmol) and methanol (30 ml) were added to the residue and the mixture was heated under reflux for 5 hrs. 1N Hydrochloric acid (11 ml) was added under ice-cooling, and methanol was evaporated under reduced pressure. Aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added to the obtained residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced

pressure. The obtained solid was collected by filtrati n and washed with diisopropy ether to give methyl (1S,2S)-2-(benzoylamino)cyclohexanecarboxylate (1.33 g, 51%) as a colorless powder.

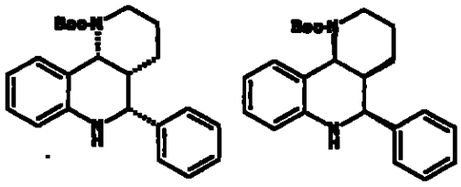
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.15-1.85 (6H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 2.42 (1H, dt, J=3.4, 11.3 Hz), 3.65 (3H, s), 4.10-4.24 (1H, m), 6.06 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.38-7.52 (3H, m), 7.69-7.75 (2H, m).

To the solution of compound (1.23 g, 4.69 mmol) obtained in the above were added methanol (30 ml) and 1N aqueous sodium hydroxide solution (10 ml), and the mixture was stirred at 60°C for 1 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and 1N hydrochloric acid (11 ml) was added under ice-cooling. The precipitated solid was collected by filtration and washed with water and dried under reduced pressure to give the title compound (1.14 g, 98%) as a colorless powder.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:1.16-1.90 (6H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 2.38 (1H, dt, J=11.3, 3.5 Hz), 4.18 (1H, dt, J=11.0, 4.1 Hz), 7.38-7.52 (3H, m), 7.71-7.77 (2H, m).

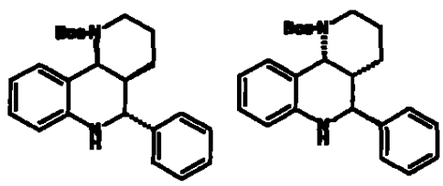
Reference Example 66

tert-Butyl (4aR*,5R*,10bR*)-5-phenyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[h]-1,6-naphthyridine-1(2H)-carboxylate



and

tert-butyl (4aS*,5R*,10bS*)-5-phenyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[h]-1,6-naphthyridine-1(2H)-carboxylate



Benzaldehyde (531 mg, 5 mmol) was dissolved in acetonitrile (15 ml), aniline (466 mg, 5 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hr. tert-Butyl 3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (917 mg, 5 mmol) and $Dy(OTf)_3$ (153 mg, 0.25 mmol) were added at 0°C, and the mixture was further stirred for 1.5 hrs. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with 6% aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine and dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (100 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (19:1-6:1, v/v). The title compound ($4aR^*,5R^*,10bR^*$) (109 mg, 6%) was btained as a colorless amorphous form from the first eluted fraction.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.70 (13H, m), 1.98-2.12 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 3.80-4.12 (2H, m), 4.80 (1H, br s), 5.63-5.85 (1H, m), 6.57-6.63 (1H, m), 6.73 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.93-7.18 (2H, m), 7.27-7.48 (5H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 365 (MH^+).

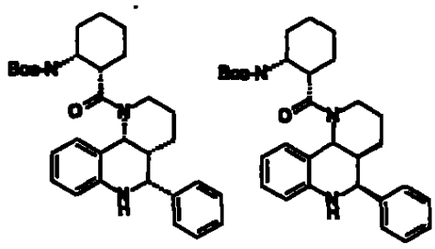
The title compound ($4aS^*,5R^*,10bS^*$) (1.26 g, 69%) was obtained as a colorless amorphous form from the second eluted fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 365 (MH^+).

Reference Example 67

tert-Butyl ((1R,2S)-2-{[($4aR^*,5R^*,10bR^*$)-5-phenyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[h]-1,6-naphthyridin-1(2H)-yl]carb nyl}cyclohexyl)carbamate

83

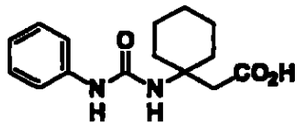


TFA (1 ml) was added to tert-butyl (4aR*,5R*,10bR*)-5-phenyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[h]-1,6-naphthyridine-1(2H)-carboxylate (195 mg, 0.54 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 3 min. Ice water was added to the reaction mixture, basified with 8N aqueous sodium hydroxide solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (3 ml), (1S,2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexanecarboxylic acid (131 mg, 0.54 mmol) and triethylamine (109 mg, 1.1 mmol) were added, DEPC (88 mg, 0.54 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred overnight at room temperature. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with 6% aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (30 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (9:1-4:1, v/v) to give the title compound (69 mg, 26%) as a colorless amorphous form.

LC/MS (ESI) m/z: 490 (MH^+).

Reference Example 68

{1-[(Anilinocarbonyl)amino]cyclohexyl}acetic acid

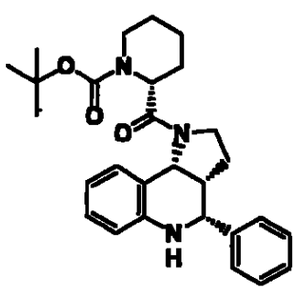


To a solution of (1-aminocyclohexyl)acetic acid (0.232 mg, 1.48 mmol) in a mixture of 1,4-dioxane (9 ml) and water (3 ml) was added 30% aqueous sodium hydroxide solution to pH 9. Phenylisocyanate (0.24 ml, 2.22 mmol) was added dropwise at 35°C and 30% aqueous sodium hydroxide solution was added to adjust the solution to pH9. The reaction mixture was stirred at 40°C for 1.5 hrs and concentrated under reduced pressure. 5N Hydrochloric acid was added to acidify the solution (pH3) and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine and dried (over anhydrous $MgSO_4$). After concentration under reduced pressure, the precipitated solid was collected by filtration and washed with diisopropy ether to give the title compound (0.228 g) as a colorless powder with contamination.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6)δ:1.12-1.30 (2H, m), 1.35-1.60 (6H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 3.32 (2H, s), 6.80-6.90 (1H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.29-7.40 (2H, m).

Reference Example 69

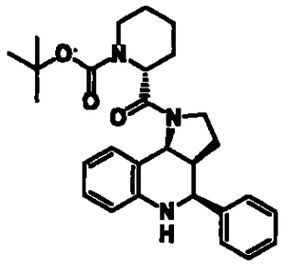
tert-Butyl (2R)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}piperidine-1-carboxylate (low polarity)



and

tert-butyl (2R)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-

hexahydr -1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}piperidine-1-carboxylate (high polarity)



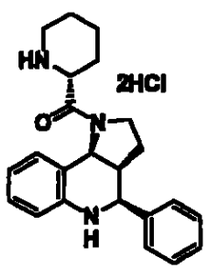
In the same manner as in Reference Example 19 and using N-Boc-D-homoproline instead of (1S,2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexanecarboxylic acid, the title compound was synthesized.

(3aR,4R,9bR)-form: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ:1.44 (9H, s), 1.54-1.89 (7H, m), 2.25-2.64 (2H, m), 3.44-3.78 (3H, m), 3.84-4.02 (2H, m), 4.66-4.82 (2H, m), 5.76-5.87 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=8.1, 1.2 Hz), 6.69-6.77 (1H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 7.27-7.53 (6H, m).

(3aS,4S,9bS)-form: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ:1.26-1.51 (9H, m), 1.54-2.10 (7H, m), 2.18-2.38 (1H, m), 2.42-2.56 (1H, m), 3.20-3.46 (2H, m), 3.49-3.60 (1H, m), 3.77-4.09 (2H, m), 4.60-4.94 (2H, m), 5.74-5.85 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J=8.1, 1.2 Hz), 6.67-6.76 (1H, m), 7.00-7.09 (1H, m), 7.28-7.60 (6H, m).

Reference Example 70

(3aS,4S,9bS)-4-Phenyl-1-[(2R)-piperidin-2-ylcarbonyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline dihydrochloride



In the same manner as in Reference Example 23 and

using tert-butyl (2R)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}piperidine-1-carboxylate (high polarity), the title compound was synthesized.

^{1}H-NMR (CD_3OD)δ:1.60-2.00 (9H, m), 2.18-2.35 (2H, m), 2.67-2.79 (1H, m), 3.02-3.14 (1H, m), 3.34-3.44 (1H, m), 3.47-3.73 (2H, m), 4.03-4.12 (1H, m), 5.69 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.82-6.90 (2H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.31-7.46 (3H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.60-7.67 (1H, m).

Reference Example 71

tert-Butyl 4-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate

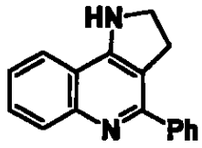


A mixture of tert-butyl (3aR*,4S*,9bR*)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate (20.5 g, 58.6 mmol), manganese dioxide (50.9g, 586 mmol) and toluene (400 ml) was stirred at 120°C for 4 hrs. The reaction mixture was cooled to ro m temperature, insoluble materials were filtered off through celite, and the residue was washed with ethyl acetate. The filtrate and washings were combined and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was subjected to column chromatography using basic silica gel, and eluted with hexane-ethyl acetate (10:1-8:1, v/v). The concentrated object fraction was recrystallized from hexane-ethyl acetate to give the title compound (11.7 g, 58%) as colorless needle crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.57 (9H, s), 3.31 (2H, t, J=8.1 Hz), 4.28 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.40-7.54 (4H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 8.10-8.17 (2H, m).

Reference Example 72

4-Phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline



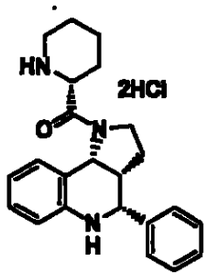
To a solution of the compound (11.7 g, 33.8 mmol) synthesized in Reference Example 71 in methanol (100 ml) was added dropwise 4N hydrogen chloride in ethyl acetate solution (100 ml), and the mixture was stirred at 60°C for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the obtained powder was collected by filtration and washed with ethyl acetate to give the title compound as hydrochloride (9.14 g, 96%).

Water (2 ml) was added to the above-mentioned hydrochloride (0.206 mg, 0.728 mmol), and the mixture was then basified (pH=11) by adding dropwise 1N aqueous sodium hydroxide solution. The reaction mixture was extracted twice with dichloromethane, and the combined extract was dried (over anhydrous $MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.185 g, ca. 100%) as colorless crystals.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)·δ: 3.39 (2H, t, J=9.0 Hz), 3.84 (2H, t, J=9.0 Hz), 4.80 (1H, br s), 7.32-7.54 (4H, m), 7.56-7.65 (2H, m), 7.80-7.89 (2H, m), 8.01-8.10 (1H, m).

Reference Example 73

(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-1-[(2R)-piperidin-2-ylcarbonyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline dihydrochloride

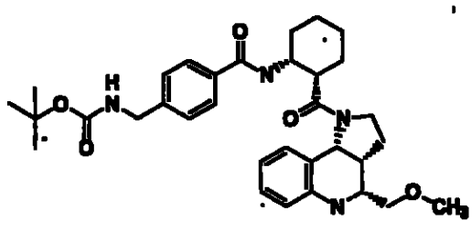


In the same manner as in Reference Example 23 and using tert-butyl (2R)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}piperidine-1-carboxylate (low polarity), the title compound was synthesized.

^{1}H-NMR (CD_3OD)δ:1.61-2.00 (8H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.20-2.37 (1H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 3.02-3.13 (1H, m), 3.21-3.68 (4H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 5.79 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.71-6.82 (2H, m), 7.05-7.16 (1H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.49-7.56 (2H, m).

Reference Example 74

tert-Butyl (4-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]carbonyl}benzyl)carbamate

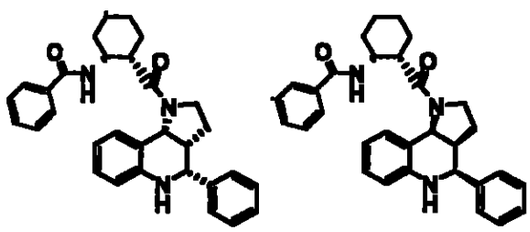


In the same manner as in Reference Example 19 and using 4-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}benzoic acid and (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexaneamine dihydrochloride, the title compound was synthesized.

LC/MS (ESI) m/z: 577 (MH^+).

Example 1

N-{(1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl}benzamide

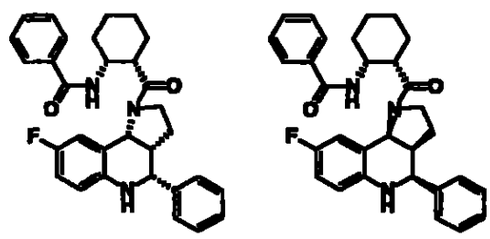


To a mixture of (3aR*,4S*,9bS*)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline (620 mg, 2.47 mmol), (1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclohexanecarboxylic acid (671 mg, 2.7 mmol), triethylamine (0.72 ml, 5.2 mmol), acetonitrile (17 ml) and tetrahydrofuran (17 ml) was added dropwis DEPC (440 mg, 2.7 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 10 min. The mixture was allowed to return to room temperature and the mixture was stirred for 1 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried (over anhydrous Na_2SO_4), and the solvent was evaporated. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (30 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (9:1-7:3, v/v) to give the title compound (735 mg, 62%) as an amorphous form. LC/MS (ESI) m/z: 480 (MH^+).

The following compounds of Example 2 - Example 49 were synthesized using the compounds of Reference Example 7 - Reference Example 9 and Table 2 in the same manner as in Example 1.

Example 2

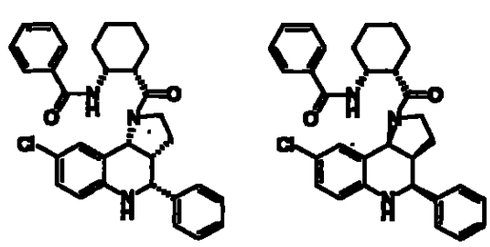
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-8-Fluoro-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 498 (MH^+).

Example 3

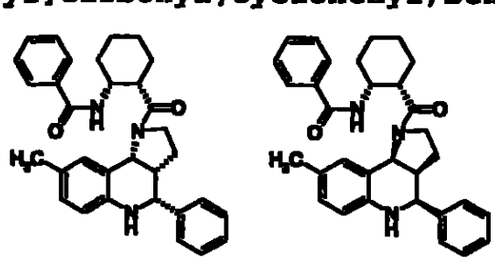
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-8-Chloro-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Example 4

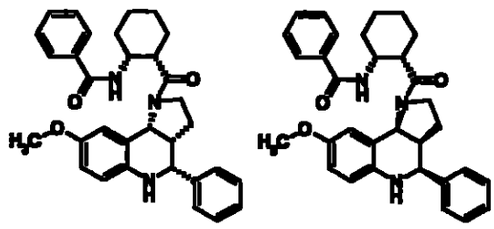
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-8-Methyl-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Example 5

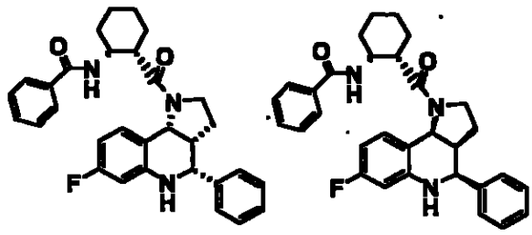
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-8-Methoxy-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Example 6

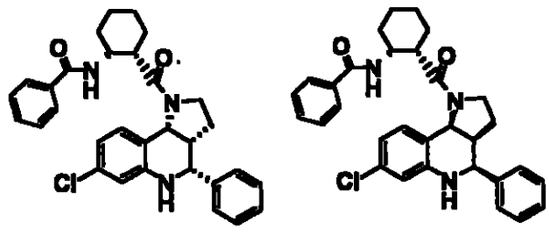
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-7-Fluoro-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 498 (MH^+).

Example 7

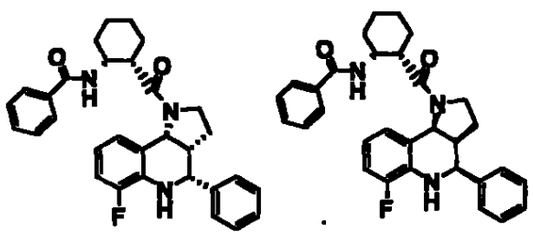
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-7-Chloro-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Example 8

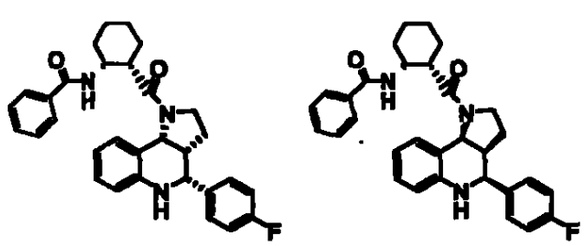
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-6-Fluoro-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 498 (MH^+).

Example 9

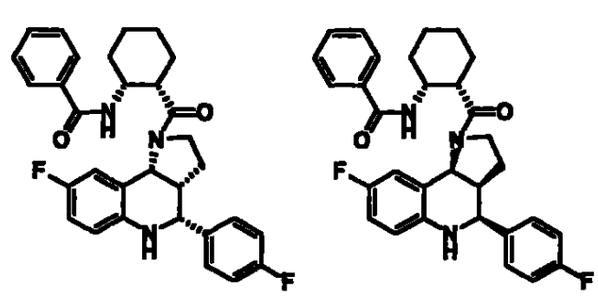
N-{(1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(4-Fluorophenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 498 (MH^+).

Example 10

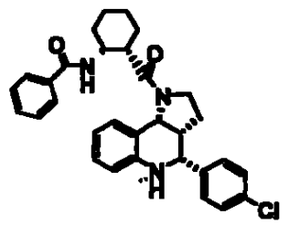
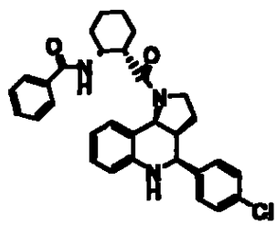
N-{(1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-8-Fluoro-4-(4-fluorophenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 516 (MH^+).

Example 11

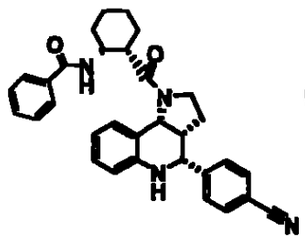
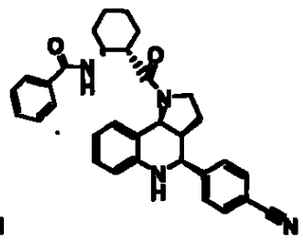
N-{(1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(2-Chlorophenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Example 12

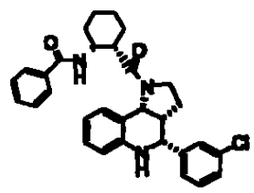
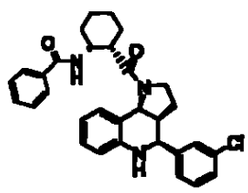
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(4-Cyanophenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

LC/MS (ESI) m/z: 505 (MH^+).

Example 13

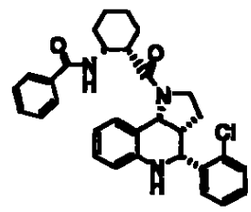
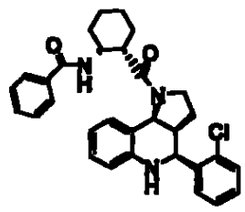
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(3-Chlorophenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Example 14

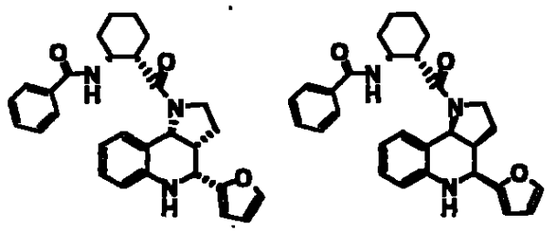
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(2-Chlorophenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Example 15

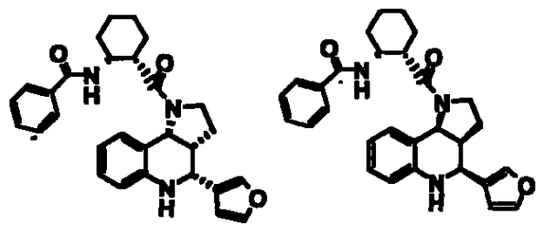
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(2-Furyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH^+).

Example 16

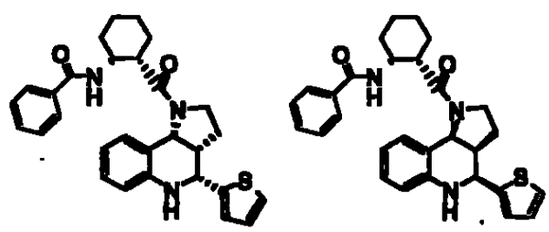
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(3-Furyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH^+).

Example 17

N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(2-Thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

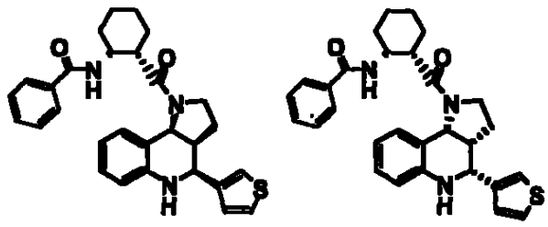


LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH^+).

Example 18

N-((1R,2S)-2-{[(3aS*,4S*,9bS*)-4-(3-Thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrol [3,2-c]quinolin-1-

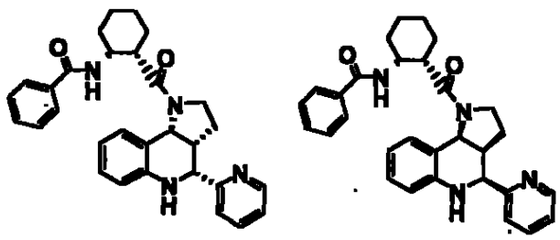
yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH^+).

Example 19

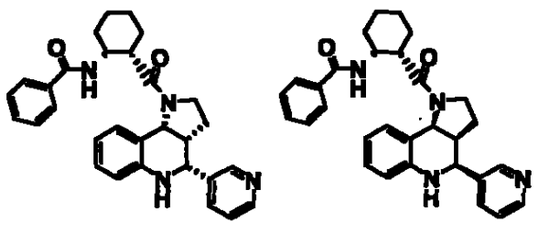
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-Pyridin-2-yl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 481 (MH^+).

Example 20

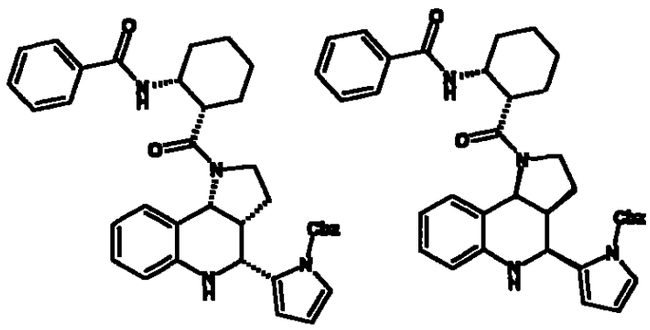
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-Pyridin-3-yl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 481 (MH^+).

Example 21

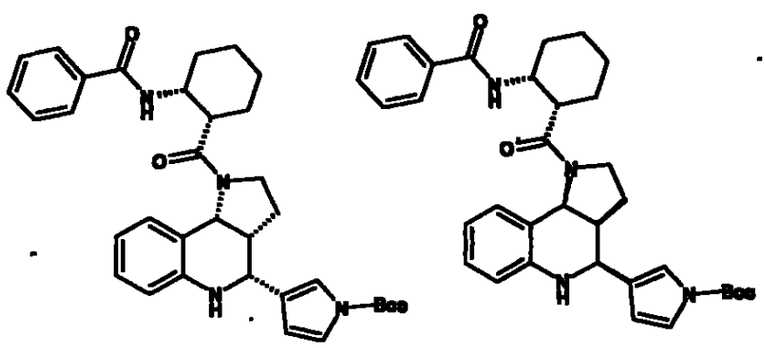
Benzyl 2-((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[(1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate



LC/MS (ESI) m/z: 603 (MH^+).

Example 22

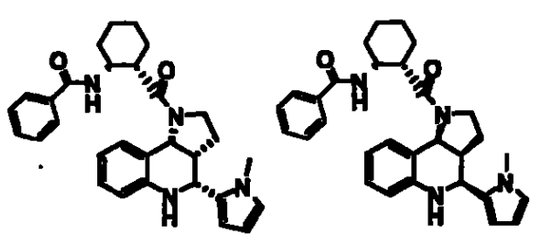
tert-Butyl 3-((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[(1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate



LC/MS (ESI) m/z: 569 (MH^+).

Example 23

N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



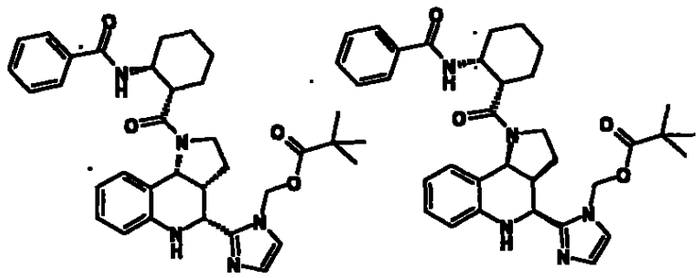
LC/MS (ESI) m/z: 483 (MH^+).

Example 24

[2-((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[(1S,2R)-2-(Benzoylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-

90

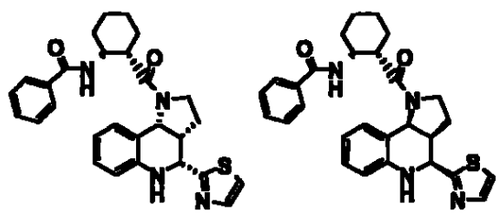
hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl]methyl pivalate



LC/MS (ESI) m/z: 584 (MH^+).

Example 25

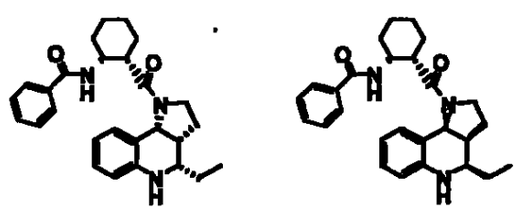
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(1,3-Thiazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH^+).

Example 26

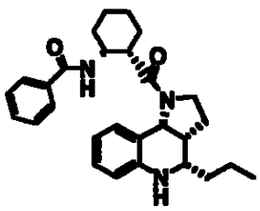
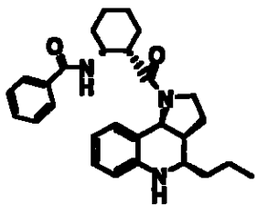
N-{(1R,2S)-2-[((3aR*,4R*,9bR*)-4-Ethyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl]cyclohexyl}benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 432 (MH^+).

Example 27

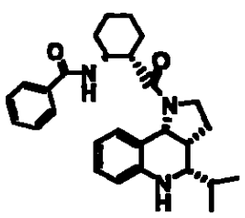
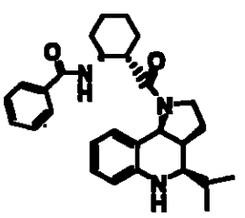
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4S*,9bR*)-4-Propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

LC/MS (ESI) m/z: 446 (MH^+).

Example 28

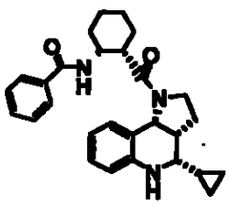
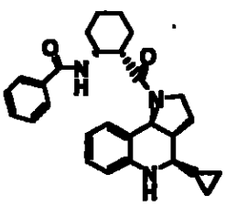
N-((1R,2S)-2-[(3aR*,4S*,9bR*)-4-Isopropyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl)cyclohexyl)benzamide

LC/MS (ESI) m/z: 446 (MH^+)..

Example 29

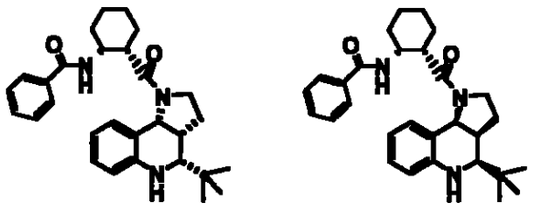
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4S*,9bR*)-4-Cyclopropyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

LC/MS (ESI) m/z: 444 (MH^+).

Example 30

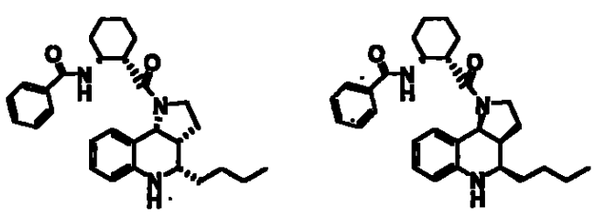
N-{(1R,2S)-2-[((3aR*,4S*,9bR*)-4-tert-Butyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl]cyclohexyl}benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 460 (MH^+).

Example 31

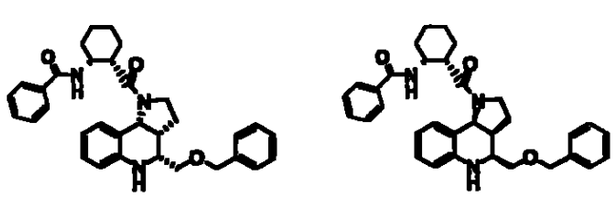
N-{(1R,2S)-2-[((3aR*,4S*,9bR*)-4-Butyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl]cyclohexyl}benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 460 (MH^+).

Example 32

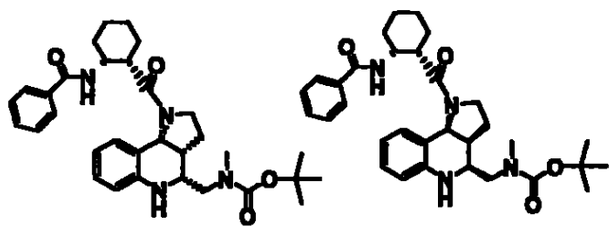
N-[(1R,2S)-2-({(3aR*,4S*,9bR*)-4-[(Benzyloxy)methyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl}carbonyl)cyclohexyl]benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 524 (MH^+).

Example 33

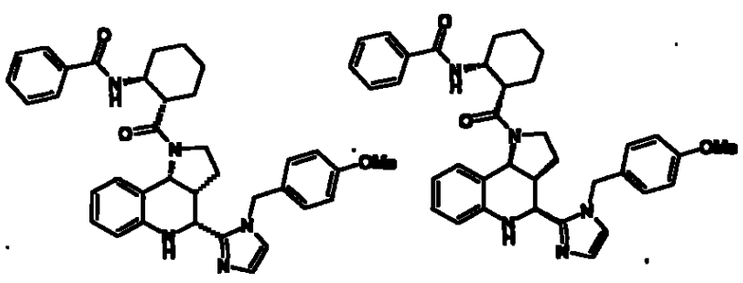
tert-Butyl [((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[(1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)methyl]methylcarbamate



LC/MS (ESI) m/z: 547 (MH^+).

Example 34

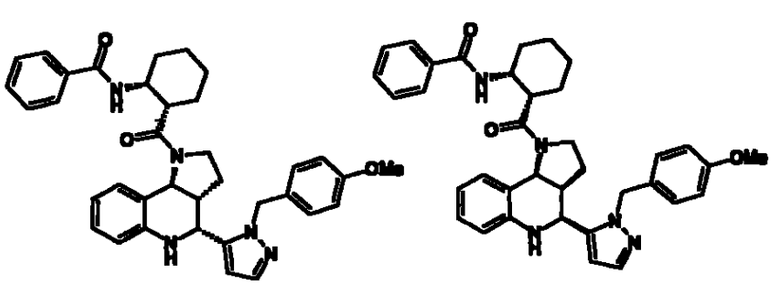
N-[(1R,2S)-2-({(3aR*,4R*,9bR*)-4-[1-(4-Methoxybenzyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl}carbonyl)cyclohexyl]benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 560 (MH^+).

Example 35

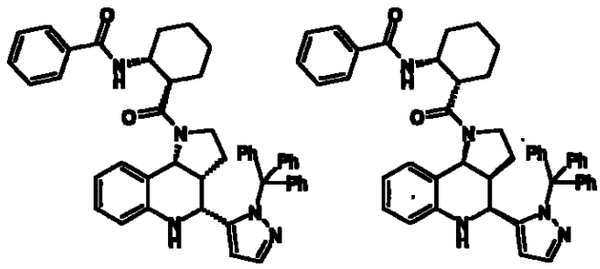
N-[(1R,2S)-2-({(3aR*,4R*,9bR*)-4-[1-(4-Methoxybenzyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl}carbonyl)cyclohexyl]benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 590 (MH^+).

Example 36

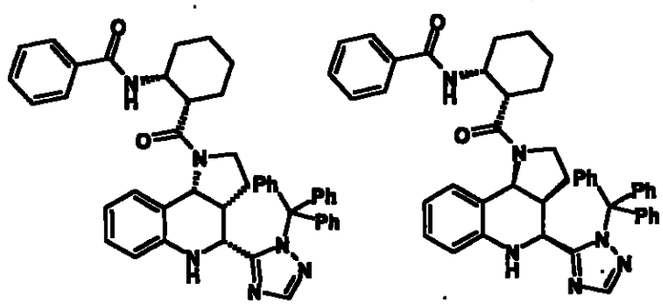
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(1-Trityl-1H-pyrazol-5-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 712 (MH^+).

Example 37

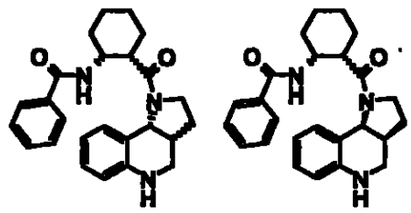
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(1-Trityl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 713 (MH^+).

Example 38

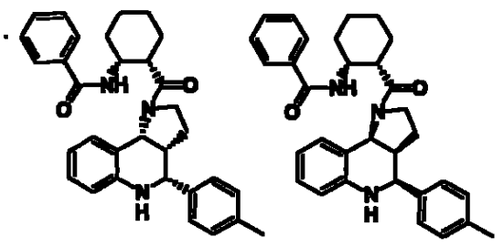
N-{(1R,2S)-2-[(3aR*,9bR*)-2,3,3a,4,5,9b-Hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-ylcarbonyl]cyclohexyl}benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 404 (MH^+).

Example 39

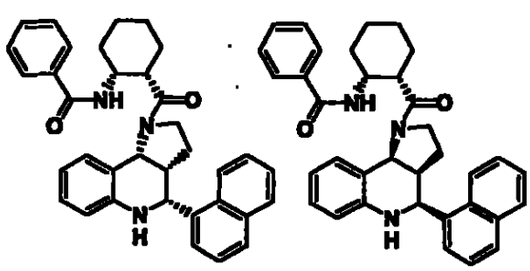
N-{(1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(4-Methylphenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Example 40

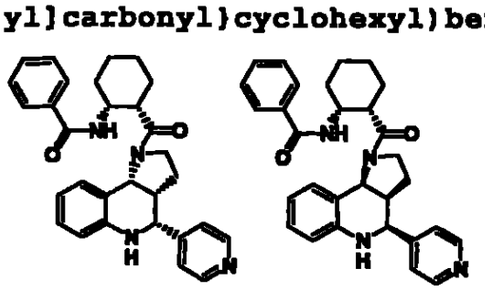
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(1-Naphthyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 530 (MH^+).

Example 41

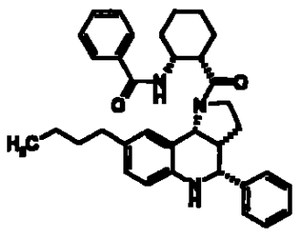
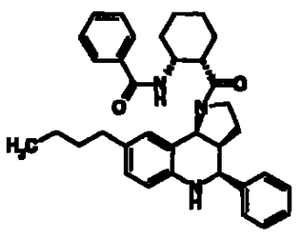
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-Pyridin-4-yl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 481 (MH^+).

Example 42

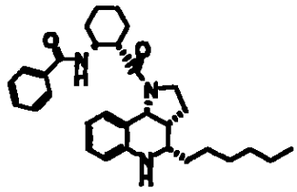
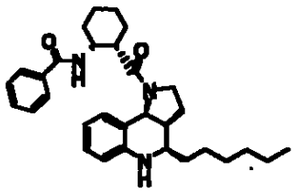
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-8-Butyl-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

LC/MS (ESI) m/z: 536 (MH^+).

Example 43

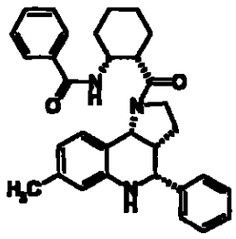
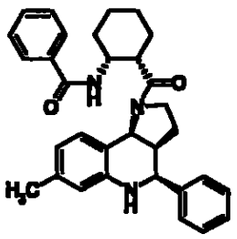
N-{(1R,2S)-2-[((3aR*,4R*,9bR*)-4-Hexyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl]cyclohexyl}benzamide

LC/MS (ESI) m/z: 488 (MH^+).

Example 44

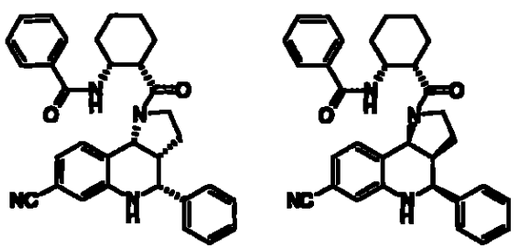
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-7-Methyl-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Example 45

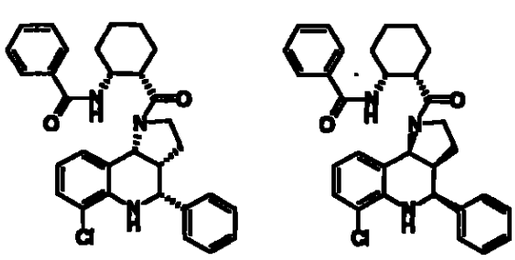
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-7-Cyano-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 505 (MH^+).

Example 46

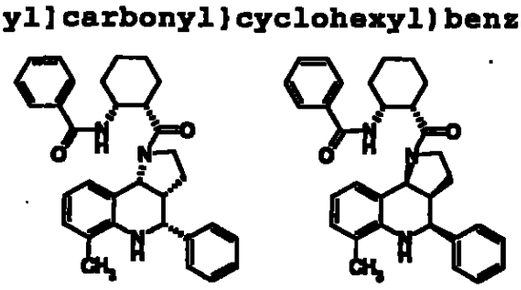
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-6-Chloro-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Example 47

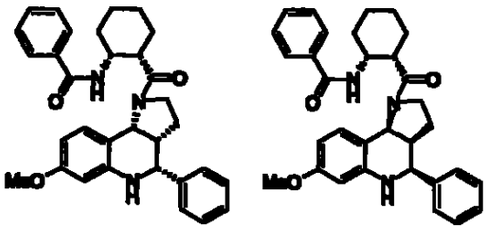
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-6-Methyl-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Example 48

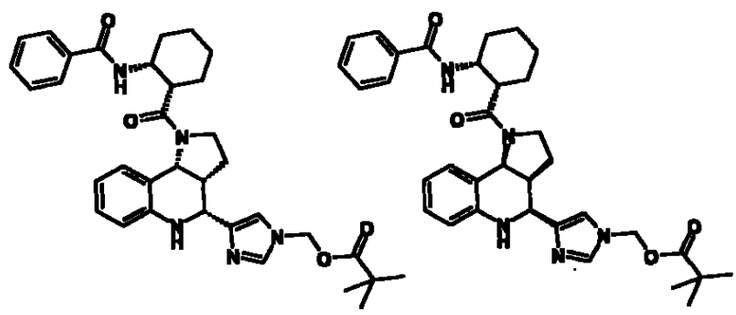
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-7-Methoxy-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carb nyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Example 49

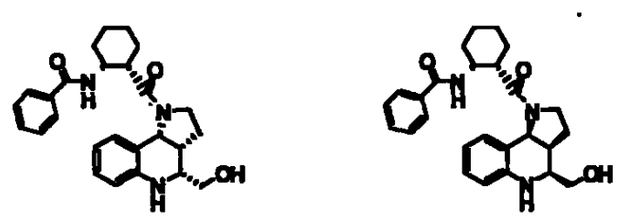
[4-((3aR^*,4R^*,9bR^*)-1-{[(1S,2R)-2-(Benzoylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl] pivalate



LC/MS (ESI) m/z: 584 (MH^+).

Example 50

N-{(1R,2S)-2-{[(3aR^*,4R^*,9bR^*)-4-(Hydroxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

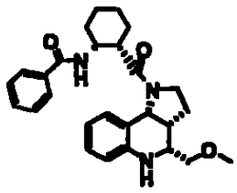
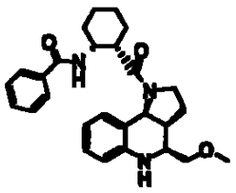


The compound (850 mg, 1.62 mmol) synthesized in Example 32 was dissolved in ethanol (25 ml), and hydrogenation reaction was carried out in the presence of 10% palladium on carbon (50% aqueous, 500 mg) at room temperature for 12 hrs. The reaction mixture was filtered and washed with ethanol. The filtrate and the

washings were combined and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (10 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-1:1, v/v) to give the title compound (130 mg, 19%) as an amorphous form.
LC/MS (ESI) m/z: 434 (MH^+).

Example 51

N-{(1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

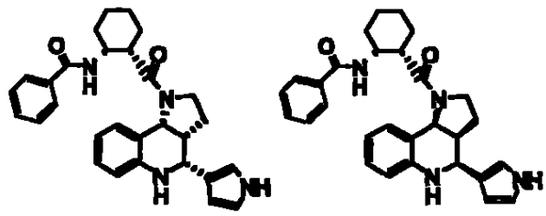
Sodium hydride (60% in oil, 14 mg, 0.1 mmol) was suspended in tetrahydrofuran (1 ml), the compound (35 mg, 0.08 mmol) synthesized in Example 50 was added under ice-cooling, and the suspension was stirred for 1 hr. Methyl iodide (14 mg, 0.1 mmol) was added thereto, and the mixture was stirred under ice-cooling for 30 min., and then at room temperature for 2 hrs. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried (over anhydrous Na_2SO_4), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (10 g) and eluted with hexane-ethyl acetate (4:1, v/v) to give the title compound (30 mg, 84%) as an amorphous form.
LC/MS (ESI) m/z: 448 (MH^+).

Example 52

N-{(1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(1H-Pyrrol-3-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrol [3,2-c]quin lin-1-yl]carbonyl}cycl hexyl)benzamide

92

95

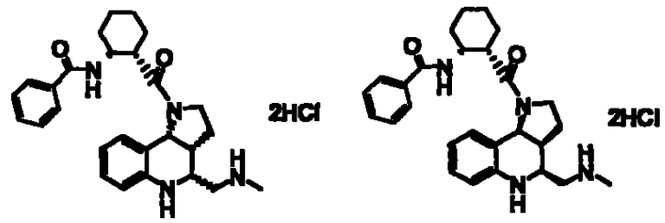


The compound (537 mg, 0.94 mmol) synthesized in Example 22 was dissolved in dichloromethane (3 ml), TFA (1 ml) was added at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hrs. Ice water was added to the reaction mixture, basified with 8N aqueous sodium hydroxide solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was subjected to column chromatography using silica gel (30 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-1:1, v/v) to give the title compound (71 mg, 16%) as a colorless amorphous form.

LC/MS (ESI) m/z: 469 (MH^+).

Example 53

N-[(1R,2S)-2-({(3aR*,4R*,9bR*)-4-[(Methylamino)methyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl}carbonyl)cyclohexyl]benzamide dihydrochloride

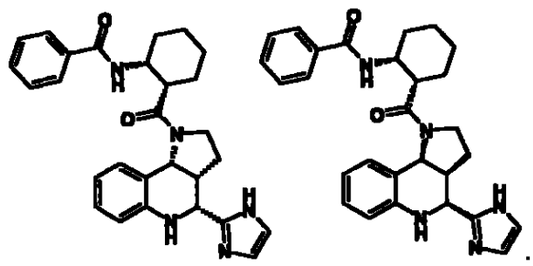


The compound (130 mg, 0.238 mmol) synthesized in Example 33 was dissolved in ethyl acetate (5 ml), a solution of 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (5 ml) was added, and the mixture was stirred for 3 hrs. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with ethyl acetate, and dried under reduced

pressure to give the title compound (110 mg, 89%).
LC/MS (ESI) m/z: 447 (MH^+).

Example 54

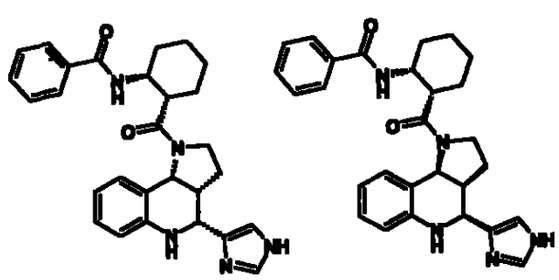
N-{(1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(1H-Imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl}benzamide



The compound (200 mg, 0.34 mmol) synthesized in Example 24 was dissolved in methanol (4 ml), and 28% aqueous ammonia solution (6 ml) was added at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 4 hrs. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and azeotroped with ethanol. The residue was subjected to column chromatography using basic silica gel (30 g), and eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-11:1, v/v) to give the title compound (152 mg, 95%) as a colorless powder.
LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH^+).

Example 55

N-{(1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(1H-Imidazol-4-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl}benzamide



In the same manner as in Example 54 and using the

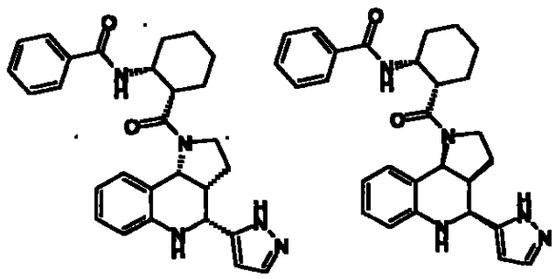
93
96

compound synthesized in Example 49, the title compound was synth sized.

LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH^+).

Example 56

N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(1H-Pyrazol-5-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

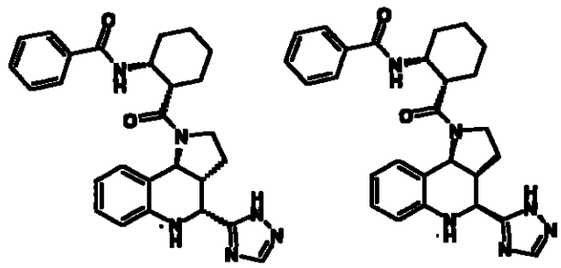


The compound (126 mg, 0.18 mmol) synthesized in Example 36 was dissolved in dichloromethane (3 ml), p-toluenesulfonic acid monohydrate (37 mg, 0.23 mmol) was added at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with 6% aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using basic silica gel (30 g) and eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-19:1, v/v) to give the title compound (65 mg, 79%) as a colorless powder.

LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH^+).

Example 57

N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(1H-1,2,4-Triazol-5-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

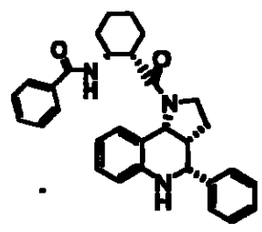


In the same manner as in Example 56 and using the compound of Example 37, the title compound was synthesized.

LC/MS (ESI) m/z: 471 (MH^+).

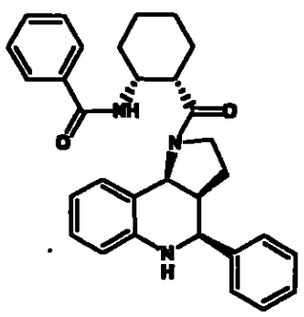
Example 58

N-{(1R,2S)-2-[((3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl]cyclohexyl}benzamide



and

N-{(1R,2S)-2-[((3aS,4S,9bS)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl]cyclohexyl}benzamide



The compound (1.38 g, 2.88 mmol) synthesized in Example 1 was subjected to silica gel column chromat graphy and eluted with hexane-ethyl acetate (3:1, v/v) to give the title compound (3aR,4R,9bR) (486 mg,

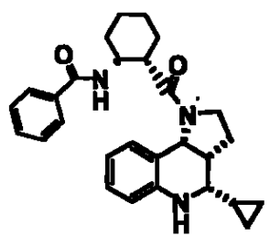
35%) as an amorphous form from the first eluted fraction.
LC/MS (ESI) m/z: 480 (MH^+).

The title compound (3aS,4S,9bS) (678 mg, 49%) was obtained as an amorphous form from the second eluted fraction.
LC/MS (ESI) m/z: 480 (MH^+).

The following compounds of Example 59 - Example 63 were separated by column chromatography in the same manner as in Example 58.

Example 59

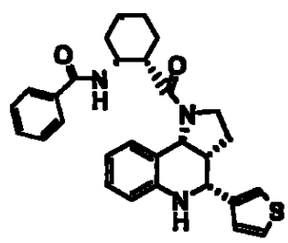
N-((1R,2S)-2-[(3aR,4S,9bR)-(4-Cyclopropyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl]cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 444 (MH^+).

Example 60

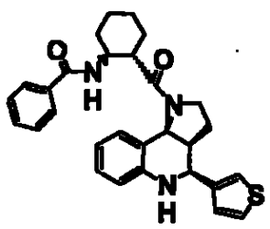
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(3-Thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH^+).

and

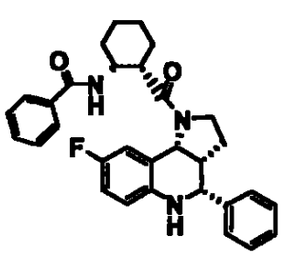
N-((1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH^+).

Example 61

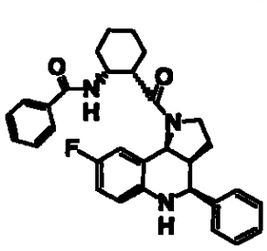
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-8-Fluoro-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 499 (MH^+).

and

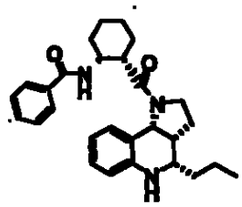
N-((1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-8-fluoro-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 499 (MH^+).

Example 62

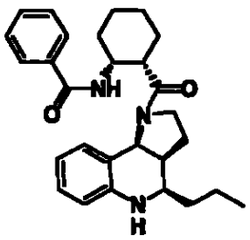
N-{(1R,2S)-2-[(3aR,4S,9bR)-(4-Propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl]cyclohexyl}benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 446 (MH^+).

and

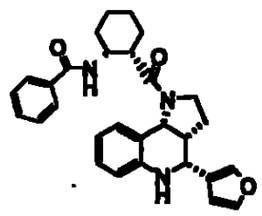
N-{(1R,2S)-2-[(3aS,4S,9bS)-(4-propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl]cyclohexyl}benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 446 (MH^+).

Example 63

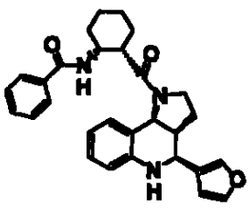
N-{(1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(3-Furyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH^+).

and

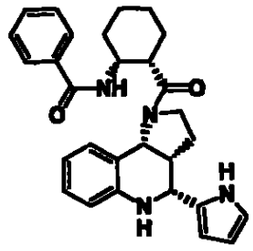
N-{(1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-(3-furyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH^+).

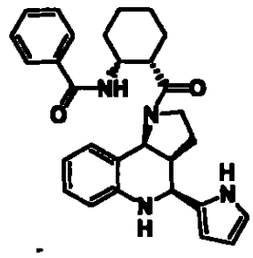
Example 64

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Pyrrol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



and

N-((1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-(1H-pyrrol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



Benzyl 2-((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[(1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (407 mg, 0.67 mmol) was dissolved in methanol (3 ml), 10% palladium on carbon (50% aqueous, 240 mg) was added, and the mixture was stirred under hydrogen atmosphere for 2 hrs. The reaction solution was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was subjected t column chromatography using silica gel (30 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (9:1-4:1, v/v). The title compound (3aR,4R,9bR) (64 mg, 20%) was obtained as a colorless amorphous form from the first eluted fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 469 (MH^+).

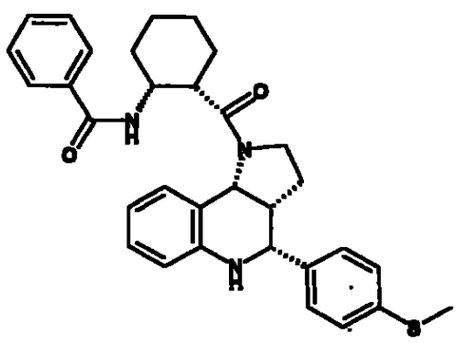
The title c mpound (3aS,4S,9bS) (78 mg, 25%) was

obtained as a colorless amorphous form from the second eluted fraction .

LC/MS (ESI) m/z: 469 (MH^+).

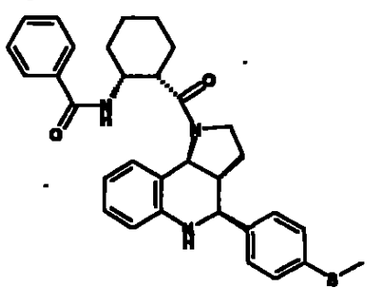
Example 65

N-[(1R,2S)-2-({(3aR,4R,9bR)-4-[4-(Methylthio)phenyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl}carbonyl)cyclohexyl]benzamide,



and

N-[(1R,2S)-2-({(3aS,4S,9bS)-4-[4-(methylthio)phenyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl}carbonyl)cyclohexyl]benzamide



To a suspension of (3aS,4R,9bR)-4-[4-(methylthio)phenyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline (1.10 g, 3.0 mmol) and (1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclohexanecarboxylic acid (0.74 g, 3.0 mmol) in DMF (20 ml) were added under ice-cooling, triethylamine (0.91 g, 9.0 mmol), and then a solution of DEPC (0.49 g, 3.0 mmol) in DMF (5 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hrs., the reaction mixture was poured into ice water and the mixture was extracted with diethyl ether. The extract

was washed with saturated brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography, and eluted with hexane-ethyl acetate (2:1-1:1, v/v) to give N-[(1R,2S)-2-({(3aR,4R,9bR)-4-[4-(methylthio)phenyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl}carbonyl)cyclohexyl]benzamide (0.45 g, 29%) from the first eluted fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 526 (MH^+).

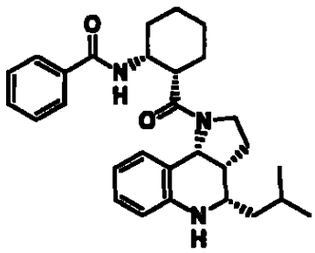
N-[(1R,2S)-2-({(3aS,4S,9bS)-4-[4-(methylthio)phenyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl}carbonyl)cyclohexyl]benzamide (0.42 g, 27%) was obtained from the second eluted fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 526 (MH^+).

The following compounds of Example 66 - Example 68 were synthesized using the compounds of Table 2 in the same manner as in Reference Example 65.

Example 66

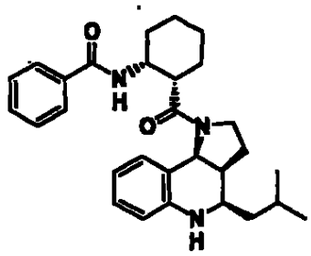
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-Isobutyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 460 (MH^+).

and

N-((1R,2S)-2-{[(3aS,4R,9bS)-4-isobutyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydr -1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

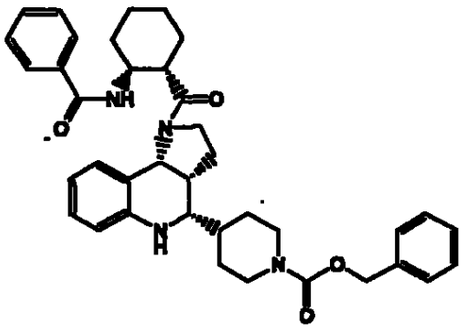


After silica gel column purification, crystallization from ethyl acetate-isopropyl ether gave colorless crystals having a melting point of 173.3-173.4°C.

LC/MS (ESI) m/z: 460 (MH^+).

Example 67

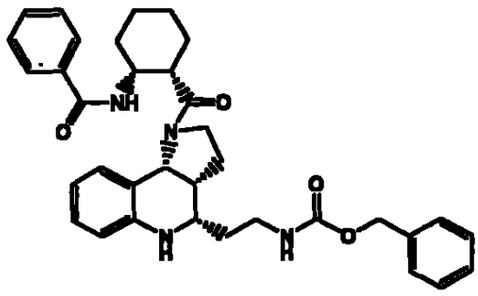
Benzyl 4-((3aR,4S,9bR)-1-{[(1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)piperidine-1-carboxylate



LC/MS (ESI) m/z: 621 (MH^+).

Example 68

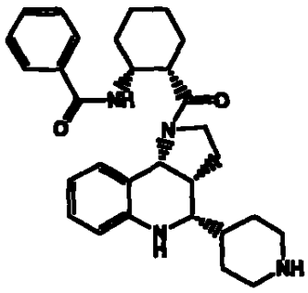
Benzyl 2-((3aR,4S,9bR)-1-{[(1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)ethylcarbate



LC/MS (ESI) m/z: 581 (MH^+).

Example 69

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-Piperidin-4-yl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

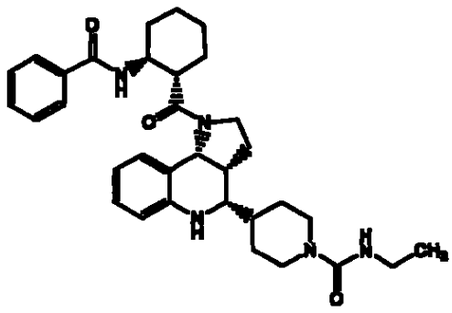


A suspension of the compound (0.41 g, 0.66 mmol) synthesized in Example 67 and 10% palladium on carbon (50% aqueous, 0.04 g) in methanol (50 ml) was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere for 48 hrs. The catalyst was filtered off and washed with methanol, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using basic silica gel (30 g), and eluted with ethyl acetate-methanol (3:1, v/v). Recrystallization from methanol-ether gave the title compound (0.16 g, 50%) as white crystals.

LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH^+).

Example 70

4-((3aR,4S,9bR)-1-{[(1S,2R)-2-(Benzoylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)-N-ethylpiperidine-1-carboxamide

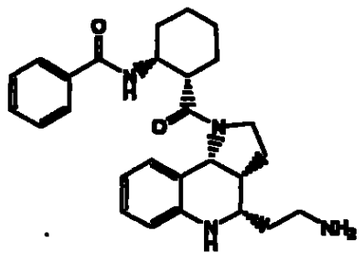


A mixture of the compound (0.20 g, 0.41 mmol) synthesized in Example 69, triethylamine (0.17 g, 1.64 mmol), ethylisocyanate (0.058 g, 0.82 mmol) and tetrahydrofuran (20 ml) was stirred at room temperature for 60 hrs. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous Na_2SO_4), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was recrystallized from hexane-ethyl acetate to give the title compound (0.20 g, 87%) as white crystals.

LC/MS (ESI) m/z: 558 (MH^+).

Example 71

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-(2-Aminoethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

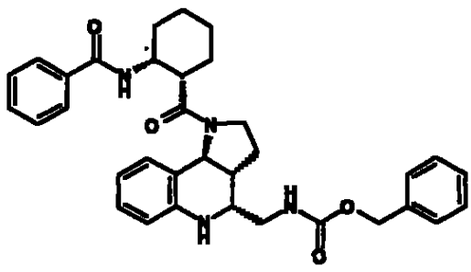


In the same manner as in Example 69 and using the compound synthesized in Example 68, the title compound was synthesized.

LC/MS (ESI) m/z: 447 (MH^+).

Example 72

Benzyl ((3aR,4R,9bR)-1-{[1S,2R]-2-(benzoylamino)cyclohexyl}carbonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl]methylcarbamate



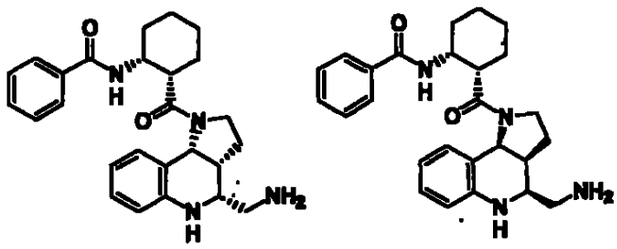
To a solution (14 ml) of tert-butyl (3aR*,4R*,9bR*)-4-({[benzyloxy]carbonyl}amino)methyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate (1.29 g, 2.93 mmol) in methanol was added dropwise 4N hydrogen chloride in ethyl acetate solution (1.94 ml, 7.77 mmol) under ice-cooling. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (15 ml), triethylamine (0.868 ml, 6.21 mmol), (1S,3R)-2-(benzoylamino)cyclohexanecarboxylic acid (563 mg, 2.28 mmol) and DEPC(0.310 ml, 2.07 mmol) were added under ice-cooling, and the mixture was stirred at the same temperature for 2 hrs. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$ and the solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (9:1-1:1, v/v) to give the title compound (69.6 mg, 6%) as an amorphous form from the first eluted fraction. Benzyl ((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[1S,2R]-2-(benzoylamin)cyclohexyl}carbonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl]methylcarbamate (480 mg, 41%) was obtained fr m the

second eluted fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 567 (MH^+).

Exampl 73

N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(Aminomethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

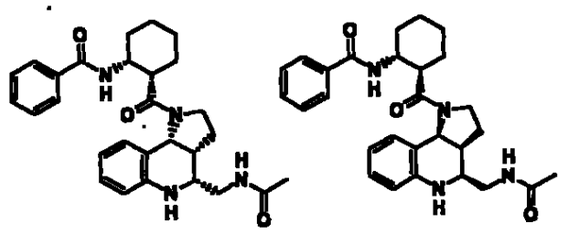


A solution of benzyl ((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[1S,2R]-2-(benzoylamino)cyclohexyl}carbonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl]methylcarbamate (480 mg, 0.847 mmol) obtained in Example 72 in methanol (8 ml) was stirred in the presence of 10% palladium on carbon (50% aqueous, 100 mg) under a hydrogen atmosphere for 4 days. The catalyst was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (1:0-1:1, v/v) to give the title compound (283 mg, 77%) as an amorphous form.

LC/MS (ESI) m/z: 433 (MH^+).

Example 74

N-[(1R,2S)-2-({(3aR*,4R*,9bR*)-4-[(Acetylamino)methyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl}carbonyl)cyclohexyl]benzamide

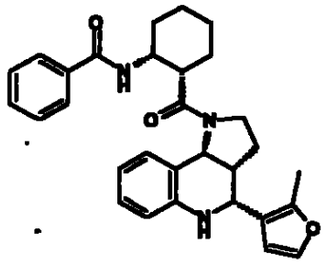


To a solution of the compound (163 mg, 0.377 mmol)

synthesized in Example 73 in tetrahydrofuran (3 ml) was added acetic anhydride (0.179 ml, 1.88 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was subjected to column chromatography using basic silica gel and eluted with hexane-ethyl acetate (8:2-0:1, v/v) to give the title compound (117 mg, 60%) as an amorphous form.
LC/MS (ESI) m/z: 475 (MH^+).

Example 75

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(2-Methyl-3-furyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



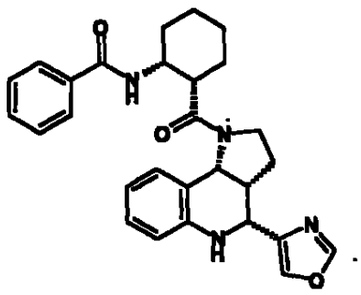
To a suspension of (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(2-methyl-3-furyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexaneamine hydrochloride (201 mg, 0.445 mmol) in dichloromethane (5 ml) were added triethylamine (0.203 ml, 1.47 mmol) and benzoylchloride (0.0568 ml, 0.490 mmol) under ice-cooling. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, water was added, and extracted with dichloromethane. The extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-3:2, v/v) to give the title compound (176 mg, 82%) as an am rph us form.
LC/MS (ESI) m/z: 484 (MH^+).

100
103

The following compounds of Example 76 - Example 80 were synthesized using the compounds shown in Table 3 in th same manner as in Example 75.

Example 76

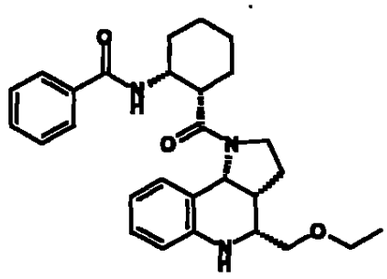
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1,3-Oxazol-4-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 471 (MH^+).

Example 77

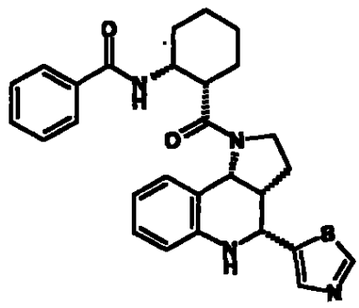
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Ethoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 462 (MH^+).

Example 78

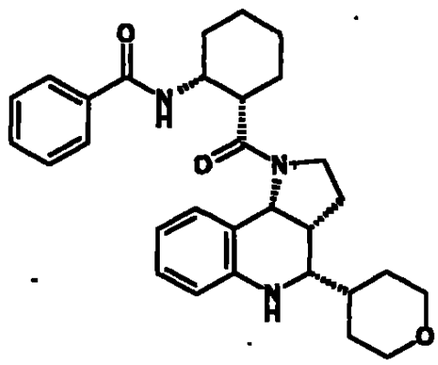
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1,3-Thiazol-5-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH^+).

Example 79

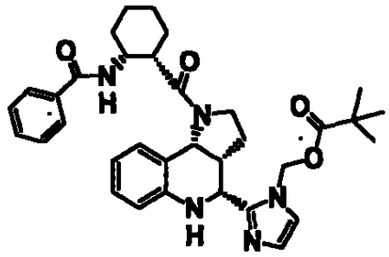
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Tetrahydro-2H-pyran-4-yl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 488 (MH^+).

Example 80

[2-((3aR,4R,9bR)-1-{[(1S,2R)-2-(Benzoylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-)-1H-imidazol-1-yl]methyl pivalate



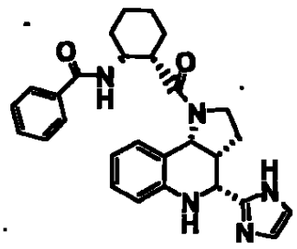
[2-((3aR,4R,9bR)-1-{[(1S,2R)-2-Aminocyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydr -1H-pyrr lo[3,2-c]quinolin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl]methyl

pivalate dihydrochloride (1.28 g, 2.31 mmol) was dissolved in ethyl acetate (30 ml) and 10% aqueous sodium carbonate solution (15 ml), and benzoylchl ride (0.303 ml, 0.260 mmol) was added under ice-cooling. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hr, and the separated organic layer was washed with saturated brine and dried over anhydrous $MgSO_4$. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (3:2-1:9, v/v) to give the title compound (1.25 g, 93%) as an amorphous form.

LC/MS (ESI) m/z: 584 (MH^+).

Example 81

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



The compound (1.25 g, 2.14 mmol) synthesized in Example 80 was dissolved in methanol (50 ml), 25% aqueous ammonia (25 ml) was added, and the mixture was stirred for 4 hrs. The solvent was evaporated, and the obtained residue was subjected to column chromatography using silica gel and eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-9:1, v/v). The title compound (0.929 g, 92%) was obtained as a colorless amorphous form from the object fraction.

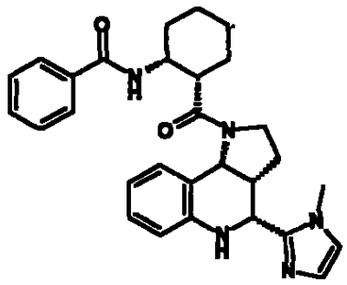
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.35-2.23 (12H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 2.82-2.95 (1H, m), 3.38-3.44 (2H, m),

4.25-4.42 (2H, m), 4.77 (1H, d, J=2.7 Hz), 5.65 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.51 (1H, dd, J=8.1, 0.9 Hz), 6.69-6.76 (1H, m), 6.93-7.05 (1H, m), 7.20-7.28 (3H, m), 7.34-7.51 (4H, m), 7.72-7.85 (2H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH^+).

Example 82

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

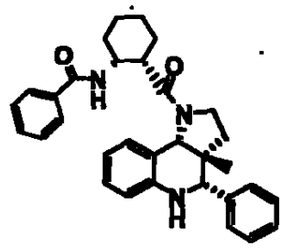


To a solution of the compound (119 mg, 0.252 mmol) synthesized in Example 81 in DMF (1 ml) was added sodium hydride (60% in oil, 12.1 mg, 0.30 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 1 hr. Methyl iodide (0.0187 ml, 0.30 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred overnight at room temperature. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel and eluted with hexane-ethyl acetate (5:95, v/v) to give the title compound (76.5 mg, 63%) as an amorphous form.

LC/MS (ESI) m/z: 484 (MH^+).

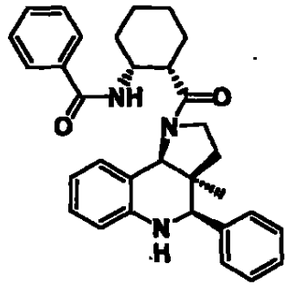
Example 83

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-3a-Methyl-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quin lin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



and

N-((1R,2S)-2-{[(3aS,4R,9bS)-3a-methyl-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



(3aR*,4S*,9bR*)-3a-Methyl-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline hydrochloride (210 mg, 0.62 mmol) was suspended in acetonitrile (3 ml) and tetrahydrofuran (3 ml), triethylamine (263 mg, 2.6 mmol) was added, and the suspension was stirred at room temperature for 15 min. (1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclohexanecarboxylic acid (170 mg, 0.68 mmol) was added to this suspension and DEPC (110 mg, 0.68 mmol) was added under ice-cooling, and the mixture was stirred for 10 min. The reaction mixture was allowed to return to room temperature and stirred for 1 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried (over anhydrous $MgSO_4$) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (10 g), and eluted with hexane-ethyl acetate

(9:1-1:1, v/v) to give a diastereomer mixture (170 mg, 56%) as an amorphous form.

The obtained mixture of diastereomers (150 mg) was subjected to column chromatography using silica gel (10 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-1:1, v/v) to give the title compound (3aR,4S,9bR) (40 mg, 27%) as an amorphous form from the first eluted fraction.

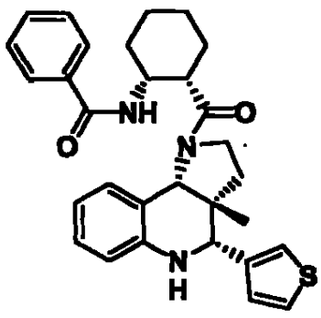
LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

The title compound (3aS,4R,9bS) (20 mg, 13%) was obtained as an amorphous form from the second eluted fraction .

LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

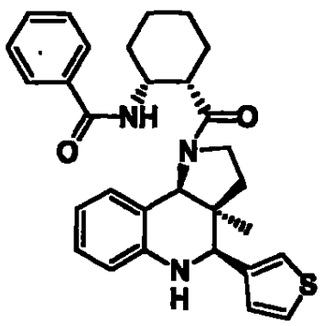
Example 84

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-3a-Methyl-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



and

N-((1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-3a-methyl-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



To a mixture of (3aS*,4R*,9bR*)-3a-methyl-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline (750 mg, 2.77 mm l), (1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclohexanecarboxylic acid (685 mg, 2.77 mmol), triethylamine (606 mg, 6.10 mmol), acetonitrile (14 ml) and tetrahydrofuran (14 ml) was added DEPC (500 mg, 3.05 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 10 min. The mixture was allowed to return to room temperature and stirred for 12 hrs. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried (over anhydrous Na_2SO_4), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (100 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-1:1, v/v) to give the title compound (3aR,4R,9bR) (110 mg, 8%) as an amorphous form from the first eluted fraction.

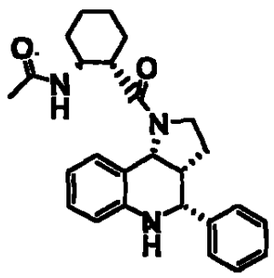
LC/MS (ESI) m/z: 500 (MH^+).

The title compound (3aS,4S,9bS) (150 mg, 10%) was obtained as an amorphous form from the subsequently eluted fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 500 (MH^+).

Example 85

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)acetamide



To a mixture of the compound (0.135 g, 0.3 mmol)

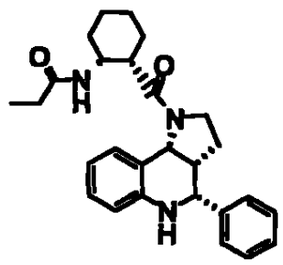
synthesized in Reference Example 23, 10% aqueous sodium carbonate solution (5 ml) and ethyl acetate (10 ml) was added acetyl chloride (0.032 ml, 0.45 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine and dried (over anhydrous $MgSO_4$). The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (3:2-0:1, v/v) to give the title compound (0.124 g, 99%) as an amorphous form the object fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 418 (MH^+).

The following compounds of Example 86 - Example 117 were synthesized using the corresponding acid chlorides in the same manner as in Example 85.

Example 86

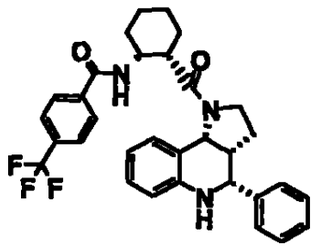
N-{(1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl}propanamide



LC/MS (ESI) m/z: 432 (MH^+).

Example 87

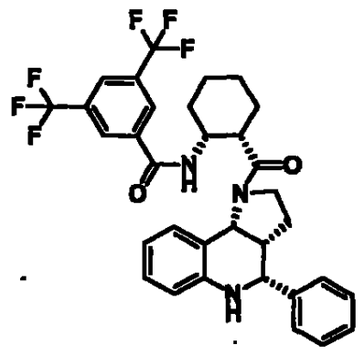
N-{(1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl}-4-(trifluoromethyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 548 (MH^+).

Example 88

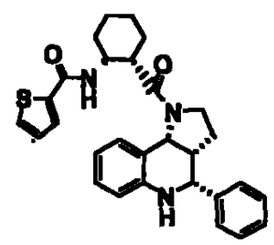
N-({1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 616 (MH^+).

Example 89

N-({1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)thiophene-2-carboxamide

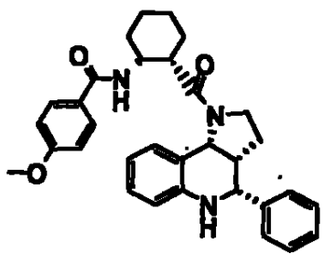


LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH^+).

Example 90

4-Methoxy-N-({1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-

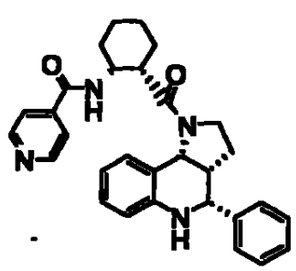
2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Example 91

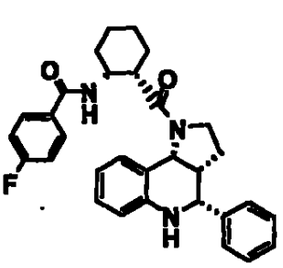
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)isonicotinamide



LC/MS (ESI) m/z: 481 (MH^+).

Example 92

4-Fluoro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

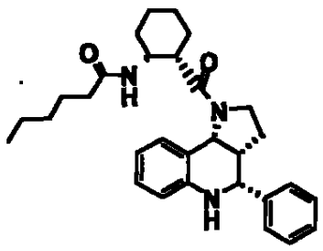


LC/MS (ESI) m/z: 498 (MH^+).

Example 93

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrol [3,2-c]quinolin-1-

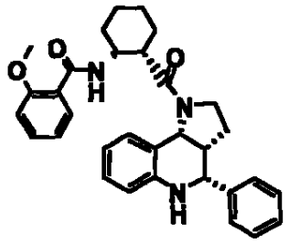
yl]carbonyl}cyclohexyl)hexanamide



LC/MS (ESI) m/z: 474 (MH^+).

Example 94

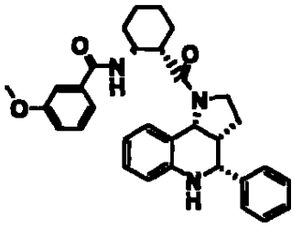
2-Methoxy-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Example 95

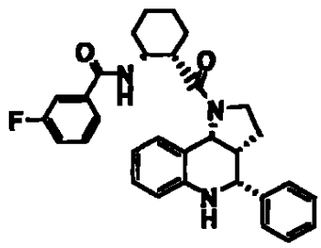
3-Methoxy-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Example 96

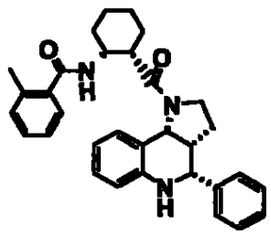
3-Fluoro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 498 (MH^+).

Example 97

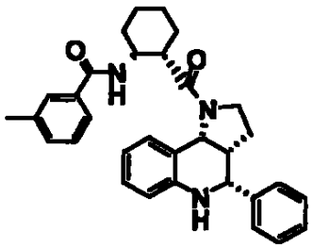
2-Methyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Example 98

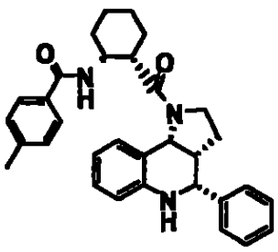
3-Methyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Example 99

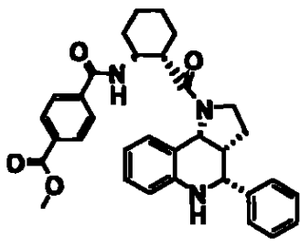
4-Methyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Example 100

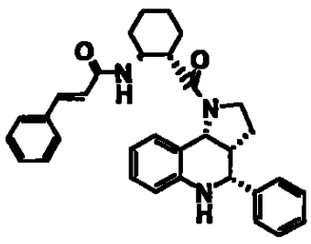
Methyl 4-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]carbonyl}benzoate



LC/MS (ESI) m/z: 538 (MH^+).

Example 101

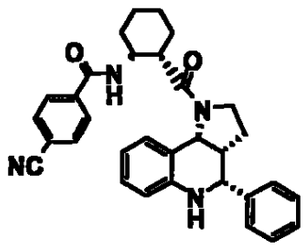
(2E)-3-Phenyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)acrylamide



LC/MS (ESI) m/z: 506 (MH^+).

Example 102

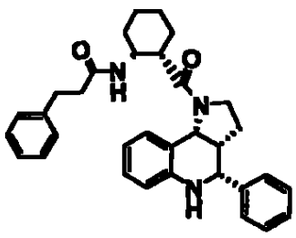
4-Cyano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl)cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 505 (MH^+).

Example 103

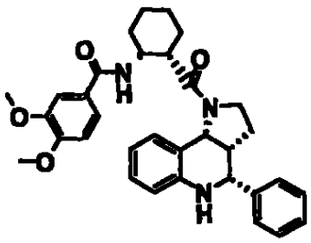
3-Phenyl-N-{(1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl}propanamide



LC/MS (ESI) m/z: 508 (MH^+).

Example 104

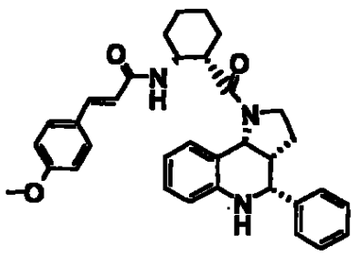
3,4-Dimethoxy-N-{(1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl}benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 540 (MH^+).

Example 105

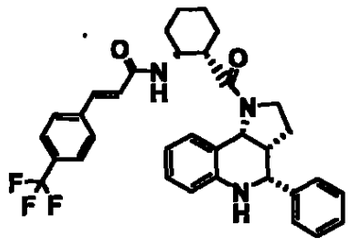
(2E)-3-(4-Methoxyphenyl)-N-{(1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl}acrylamide



LC/MS (ESI) m/z: 536 (MH^+).

Example 106

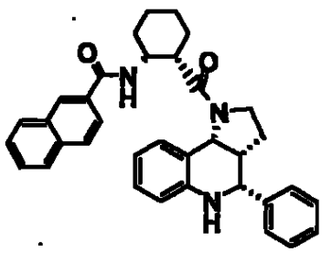
(2E)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acrylamide



LC/MS (ESI) m/z: 574 (MH^+).

Example 107

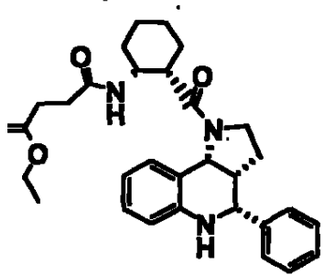
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-2-naphthamide



LC/MS (ESI) m/z: 530 (MH^+).

Example 108

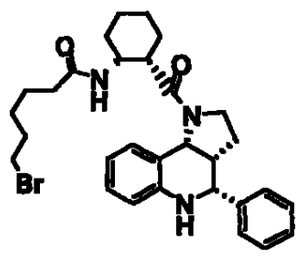
Ethyl 4-oxo-4-[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]butanoate



LC/MS (ESI) m/z: 504 (MH^+).

Example 109

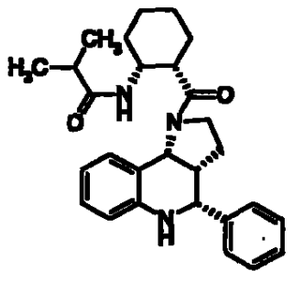
6-Bromo-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)hexanamide



LC/MS (ESI) m/z: 554, 555 (MH^+).

Example 110

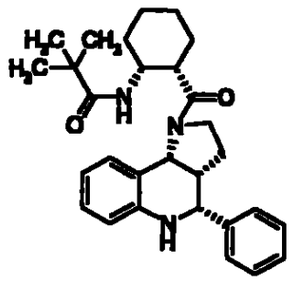
2-Methyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)propanamide



LC/MS (ESI) m/z: 446 (MH^+).

Example 111

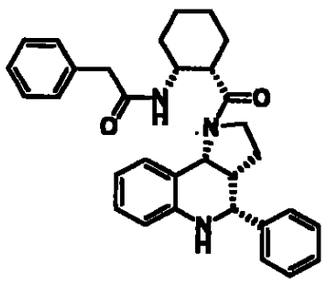
2,2-Dimethyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quin lin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)propanamide



LC/MS (ESI) m/z: 460 (MH^+).

Example 112

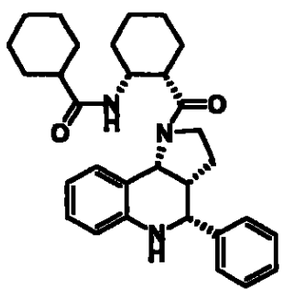
2-Phenyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)acetamide



LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Example 113

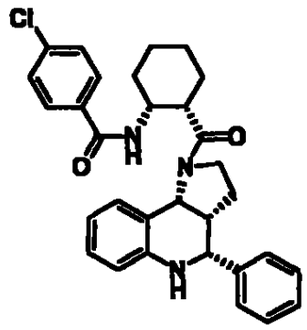
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)cyclohexanecarboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 486 (MH^+).

Example 114

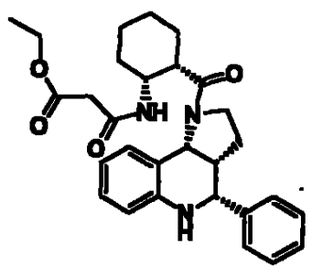
4-Chloro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Example 115

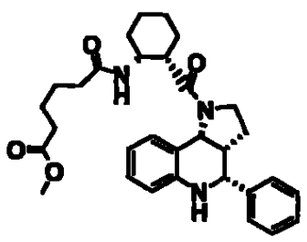
Ethyl 3-oxo-3-[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]propanoate



LC/MS (ESI) m/z: 490 (MH^+).

Example 116

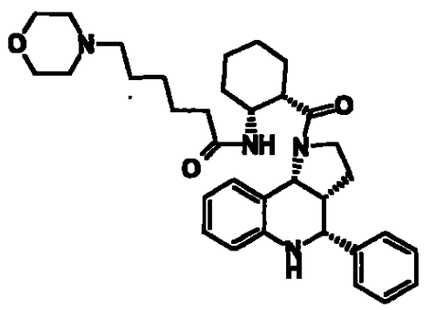
Methyl 6-oxo-6-[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]hexanoate



LC/MS (ESI) m/z: 518 (MH^+).

Example 117

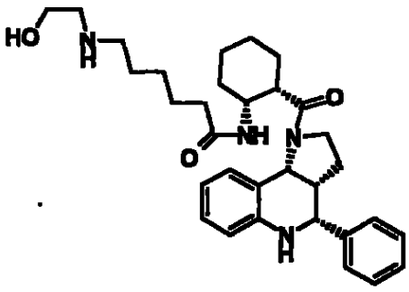
6-Morpholin-4-yl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)hexanamide



6-Bromo-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)hexaneamide (166 mg, 0.30 mmol), morpholine (28 µl, 0.331 mmol) and potassium carbonate (207 mg, 1.5 mmol) were heated under reflux for 6 hrs. in acetonitrile (3 ml). Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was subjected to basic silica gel column chromatography and eluted with ethyl acetate to give the title compound (153 mg, 91%) as a white solid.
LC/MS (ESI) m/z: 559 (MH^+).

Example 118

6-[(2-Hydroxyethyl)amino]-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)hexanamide

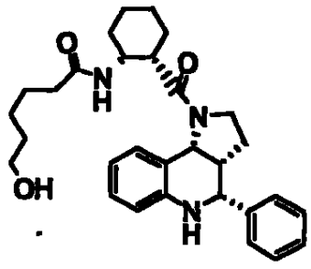


6-Bromo-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)hexanamide (150 mg, 0.27 mmol)

was stirred in 2-aminoethanol (3 ml) at 60°C for 6 hrs. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was subjected to basic silica gel column chromatography and eluted with ethyl acetate-methanol (5:1, v/v) to give the title compound (106 mg, 73%) as a white solid.
LC/MS (ESI) m/z: 533 (MH^+).

Example 119

6-Hydroxy-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)hexanamide



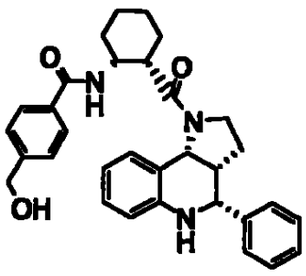
A mixture of calcium chloride (88 mg, 0.8 mmol), sodium borohydride (60 mg, 1.6 mmol), tetrahydrofuran (2.5 ml) and ethanol (2.5 ml) was stirred under a nitrogen atmosphere under ice-cooling for 30 min. To the mixture was added methyl 6-oxo-6-[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]hexanoate (106 mg, 0.20 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hrs. Water was added, and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was subjected to column chromatography using basic silica gel and eluted with ethyl acetate to give

110
113

the title compound (89 mg, 92%) as a white solid.
LC/MS (ESI) m/z: 490 (MH^+).

Example 120

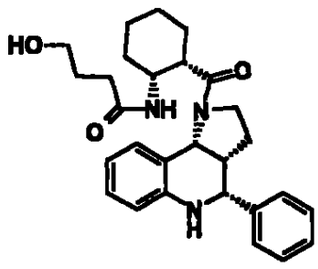
4-(Hydroxymethyl)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



In the same manner as in Example 119 and using methyl 4-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]carbonyl}benzoate, the title compound was synthesized.
LC/MS (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Example 121

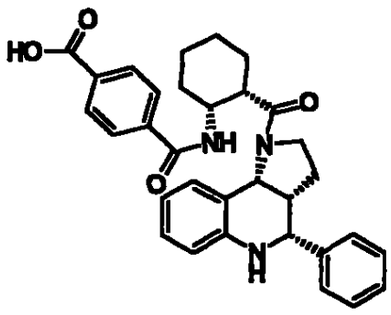
4-Hydroxy-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)butanamide



In the same manner as in Example 119 and using ethyl 4-oxo-4-(((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl)cyclohexyl)amino)butanoate, the title compound was synthesized.
LC/MS (ESI) m/z: 462 (MH^+).

Example 122

4-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]carbonyl}benzoic acid

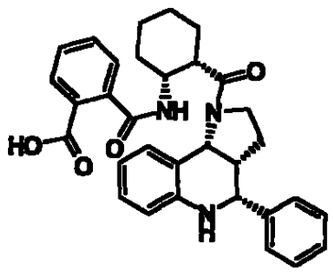


To a solution of methyl 4-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]carbonyl}benzoate (77 mg, 0.14 mmol) in tetrahydrofuran (4 ml) and methanol (1 ml) was added 2N aqueous sodium hydroxide solution (1 ml), and the mixture was stirred at 60°C for 16 hrs. The reaction mixture was neutralized (pH 7) by adding 3N hydrochloric acid under ice-cooling. The mixture was concentrated under reduced pressure and extracted with a mixed solvent of ethyl acetate-tetrahydrofuran (2:1, v/v). The extract was dried over anhydrous Na_2SO_4, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained solid was washed with isopropyl ether-hexane (1:2, v/v) to give the title compound (51 mg, 68%) as a white solid.

LC/MS (ESI) m/z: 524 (MH^+).

Example 123

2-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]carbonyl}benz ic acid

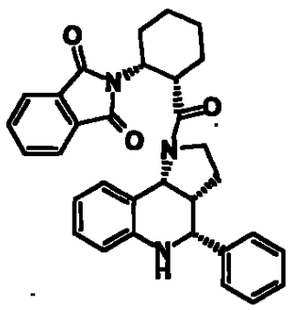


The compound (135 mg, 0.30 mmol) synthesized in Reference Example 23, phthalic anhydride (53 mg, 0.36 mmol) and triethylamine (91.5 µl, 0.66 mmol) were heated under reflux in chloroform (4 ml) for 20 hrs. The solvent was evaporated under reduced pressure, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous Na_2SO_4, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was recrystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (136 mg, 87%) as a white solid.

LC/MS (ESI) m/z: 524 (MH^+).

Example 124

2-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

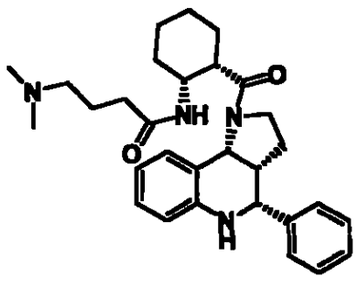


To a solution of the compound (70 mg, 0.13 mmol) f Example 123 and triethylamine (20.9 µl, 0.15 mmol) in DMF (5 ml) was added DEPC (24.5 µl, 0.15 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 4 hrs. Water was added to the reaction

mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate, the extract was washed with saturated brine and dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (3:1-1:1, v/v) to give the title compound (54 mg, 71%) as a white solid.
LC/MS (ESI) m/z: 506 (MH^+).

Example 125

(4-(Dimethylamino)-N-{(1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)butanamide

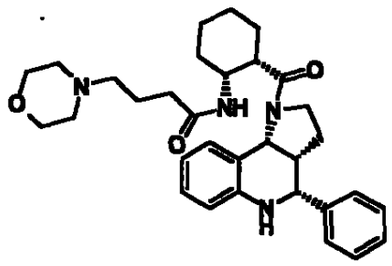


To a mixture of the compound (135 mg, 0.30 mmol) synthesized in Reference Example 23, 4-(dimethylamino)butanoic acid (60 mg, 0.36 mmol) and triethylamine (0.167 ml, 1.2 mmol) in DMF (3 ml) was added DEPC (0.060 ml, 0.36 mmol) under ice-cooling. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hrs., saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine and dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was subjected to basic silica gel column chromatography. The title compound (129 mg, 88%) was obtained as a white solid from a fraction eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-9:1, v/v).
LC/MS (ESI) m/z: 489 (MH^+).

The following compounds of Example 126 - Example 133 were synthesized using the corresponding carboxylic acids in the same manner as in Reference Example 125.

Example 126

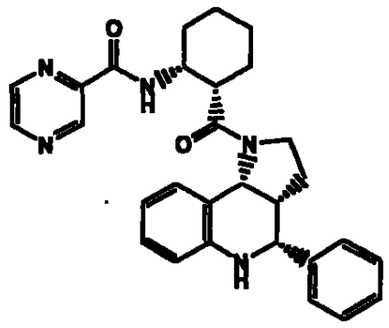
4-Morpholin-4-yl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)butanamide



LC/MS (ESI) m/z: 531 (MH^+).

Example 127

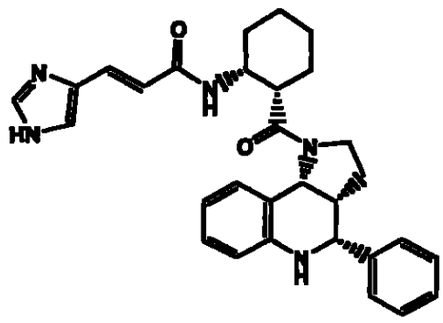
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)pyrazine-2-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 482 (MH^+).

Example 128

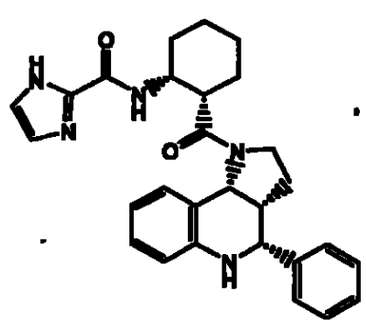
(2E)-3-(1H-Imidazol-4-yl)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)acrylamide



LC/MS (ESI) m/z: 496 (MH^+).

Example 129

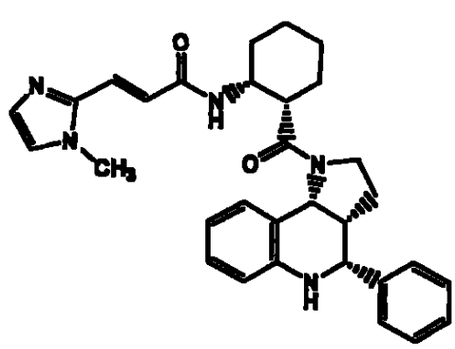
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-imidazole-2-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH^+).

Example 130

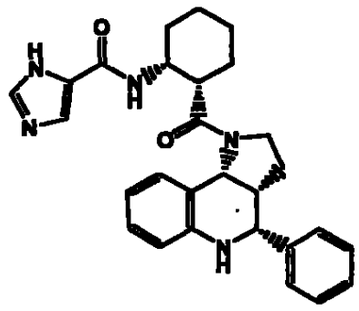
(2E)-3-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)acrylamide



LC/MS (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Example 131

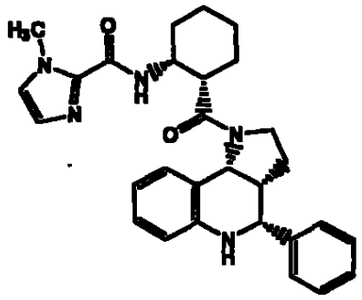
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-imidazole-5-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH^+).

Example 132

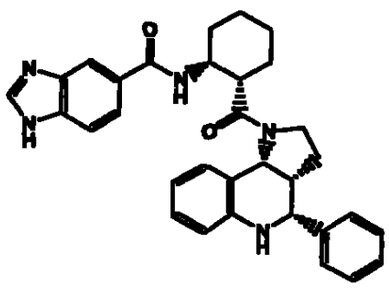
1-Methyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-imidazole-2-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 484 (MH^+).

Example 133

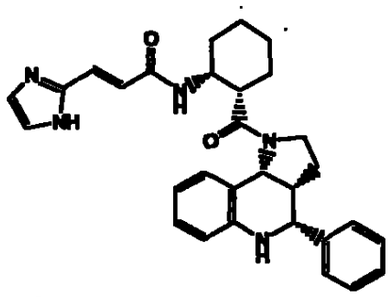
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 520 (MH^+).

Example 134

(2E)-3-(1H-Imidazol-2-yl)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)acrylamide

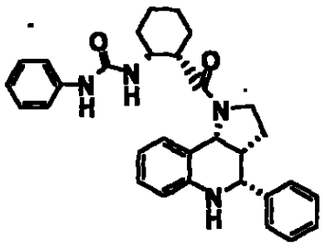


To a mixture of the compound (0.319 g, 0.712 mmol) synthesized in Reference Example 23, (2E)-3-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)acrylic acid (0.298 g, 0.783 mmol) and DMF (10 ml) were added triethylamine (0.3 ml, 2.14 mmol) and then DEPC (0.127 ml, 0.783 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at the same temperature for 30 min., water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine and dried (over anhydrous $MgSO_4$). After concentration under reduced pressure, the obtained residue was subjected to column chromatography using silica gel, and eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-3:7, v/v). (2E)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-3-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)acrylamide (0.457 g, 87%) was obtained as a colorless amorphous form from the object

fraction. The obtained compound was dissolved in tetrahydrofuran (5 ml), 6N hydrochloric acid (0.206 ml, 1.24 mmol) was added dropwise and the mixture was heated under reflux for 30 min. 8N Aqueous sodium hydroxide solution (0.2 ml) was added dropwise at 0°C, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried (over anhydrous $MgSO_4$), and after concentration under reduced pressure, the obtained residue was subjected to column chromatography using silica gel, and eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-7:3, v/v). The title compound (0.228 g, 74%) was obtained as a colorless amorphous form from the object fraction.
LC/MS (ESI) m/z: 496 (MH^+).

Example 135

N-Phenyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



To a mixture of the compound (0.135 g, 0.3 mmol) synthesized in Reference Example 23, ethyl acetate (10 ml) and 10% aqueous sodium carbonate solution (5 ml) was added phenylisocyanate (0.039 ml, 0.36 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine and dried (over anhydrous $MgSO_4$). The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was subjected to column chromatography using silica gel and eluted with hexane-ethyl acetate (9:1-4:6, v/v). The title

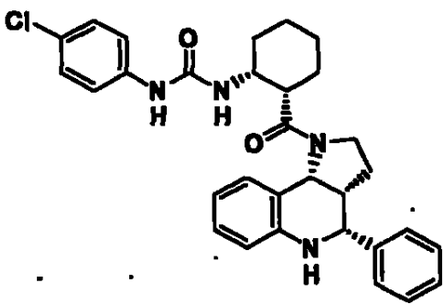
compound (0.135 g, 91%) was obtained as an amorphous form from the object fraction.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.35-2.00 (7H, m), 2.15-2.48 (3H, m), 2.83-2.97 (1H, m), 3.40-3.60 (3H, m), 3.80-4.18 (2H, m), 4.58 (1H, d, J=2.1 Hz), 5.67 (1H, d, J=7.2 Hz), 5.90-6.01 (1H, m), 6.50-6.60 (1H, m), 6.62-6.70 (1H, m), 6.89 (1H, br s), 6.94-7.07 (2H, m), 7.18-7.50 (10H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 495 (MH^+).

Example 136

N-(4-Chlorophenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



The compound (0.172 g, 0.384 mmol) synthesized in Reference Example 23, triethylamine (0.163ml, 1.15 mmol) and 4-chlorophenylisocyanate (0.0709 g, 0.461 mmol) were stirred for 4.5 hrs. in tetrahydrofuran (10 ml). Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (30 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (19:1-1:4, v/v). The title compound (0.210 g, ca. 100%) was obtained as an amorphous form from the object fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 529 (MH^+).

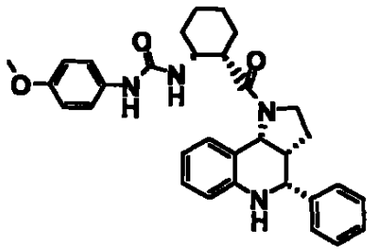
115

118

The following compounds of Example 137 - Example 155 and Example 159 were synthesized using the corresponding isocyanates in the same manner as in Example 135 or Example 136.

Example 137

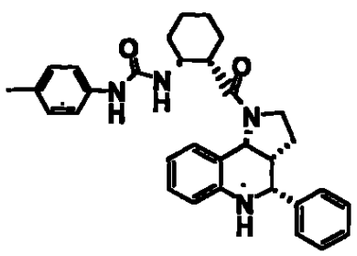
N-(4-Methoxyphenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 525 (MH^+).

Example 138

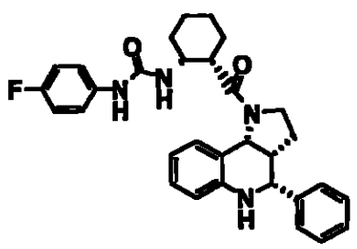
N-(4-Methylphenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 509 (MH^+).

Example 139

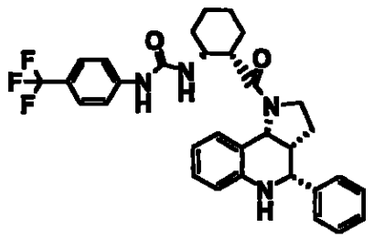
N-(4-Fluorophenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 513 (MH^+).

Example 140

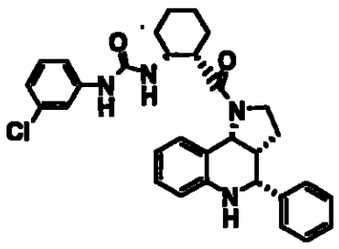
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-[4-(trifluoromethyl)phenyl]urea



LC/MS (ESI) m/z: 563 (MH^+).

Example 141

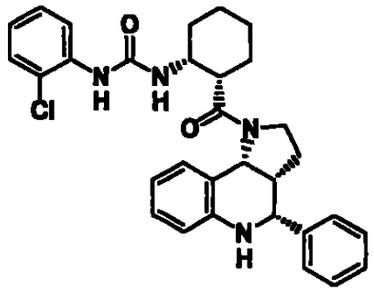
N-(3-Chlorophenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 529 (MH^+).

Example 142

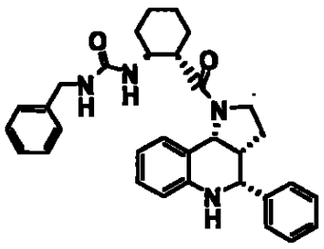
N-(2-Chlorophenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 529 (MH^+).

Example 143

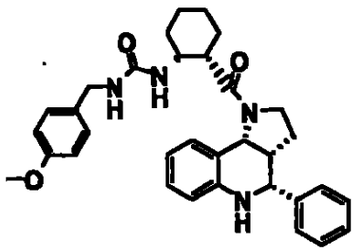
N-Benzyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 509 (MH^+).

Example 144

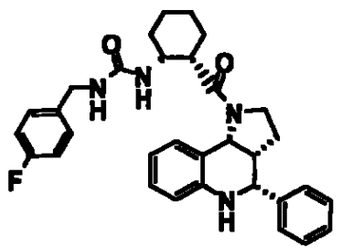
N-(4-Methoxybenzyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 539 (MH^+).

Example 145

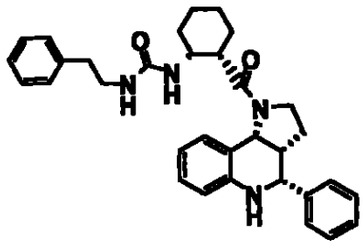
N-(4-Fluorobenzyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 527 (MH^+).

Example 146

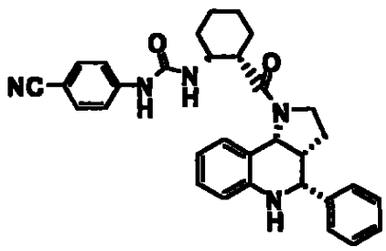
N-(2-Phenylethyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 523 (MH^+).

Example 147

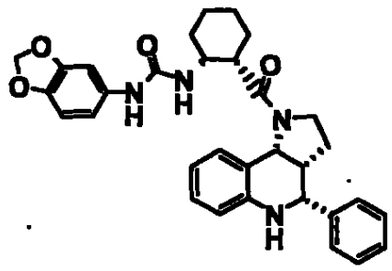
N-(4-Cyanophenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 520 (MH^+).

Example 148

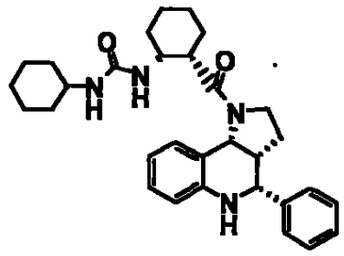
N-1,3-Benzodioxol-5-yl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 539 (MH^+).

Example 149

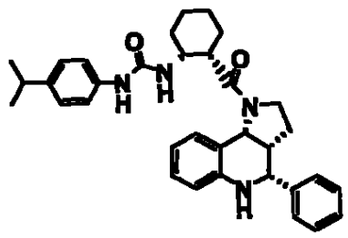
N-Cyclohexyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 501 (MH^+).

Example 150

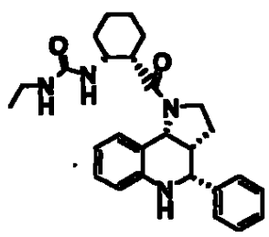
N-(4-Isopropylphenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 537 (MH^+).

Example 151

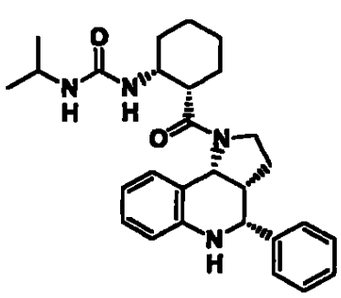
N-Ethyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 447 (MH^+).

Example 152

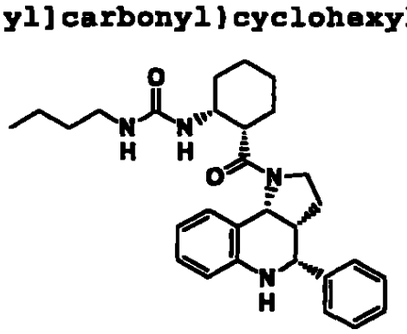
N-Isopropyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 461 (MH^+).

Example 153

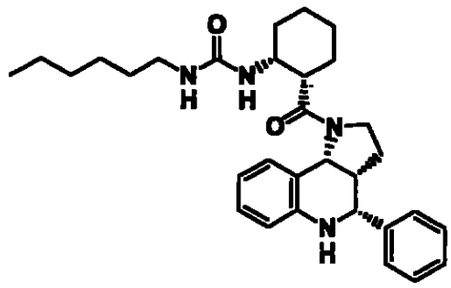
N-Butyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 475 (MH^+).

Example 154

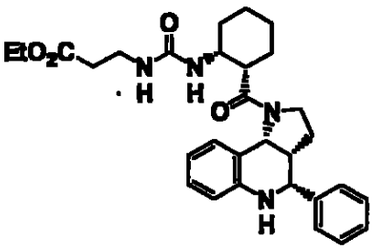
N-Hexyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 503 (MH^+).

Example 155

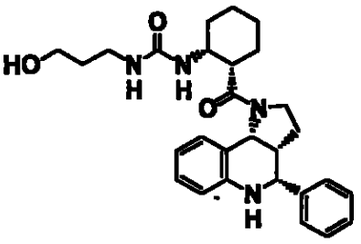
Ethyl N-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]carbonyl}-beta-alaninate



LC/MS (ESI) m/z: 519 (MH^+).

Example 156

N-(3-Hydroxypropyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea

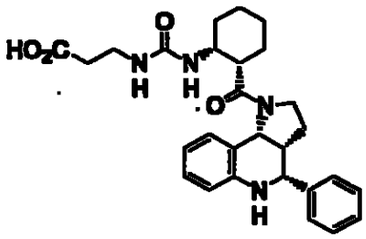


In the same manner as in Example 120 and using the compound synthesized in Example 155, the title compound was synthesized.

LC/MS (ESI) m/z: 477 (MH^+).

Example 157

N-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]carbonyl}-beta-alanine

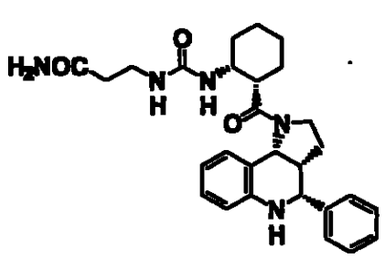


The compound (0.211 g, 0.407 mmol) synthesized in Example 155 and 1N aqueous sodium hydroxide solution (0.814 ml, 0.814 mmol) were stirred in methanol (10 ml) at 60°C for 2 hrs. After allowing to cool to room temperature, the reaction mixture was diluted with water and 1N hydrochloric acid (0.814 ml) was added. The mixture was extracted twice with dichloromethane and the combined extract was dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (30 g), and eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-4:1, v/v) to give the title compound (0.171 g, 86%) as an amorphous form from the object fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Example 158

N~3~-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]carbonyl}-beta-alaninamide



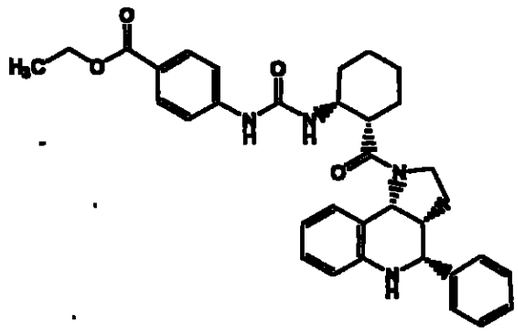
The compound (0.171 g, 0.348 mmol) synthesized in Example 157, ammonium chloride (0.0261 g, 0.488 mmol), triethylamine (0.0685 ml, 0.488 mmol) and diethylcyanophosphonate (0.07 ml, 0.418 mmol) were stirred in DMF (5 ml) under ice-cooling for 1 hr and at

room temperature for 1 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and water were added to th reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using basic silica gel (30 g) and eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-4:1, v/v) to give the title compound (0.117 g, 69%) as an amorphous form from the object fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 490 (MH^+).

Example 159

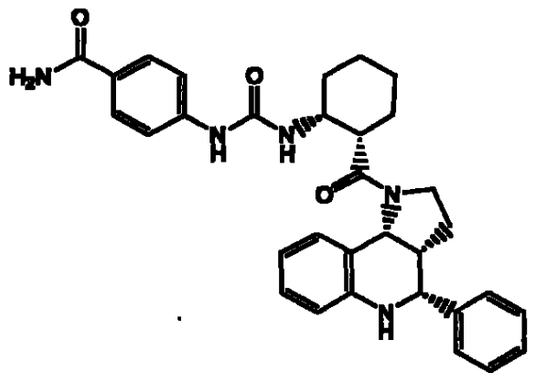
Ethyl 4-({[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]carbonyl}amino)benzoate



LC/MS (ESI) m/z: 567 (MH^+).

Example 160

4-({[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]carbonyl}amino)benzamide

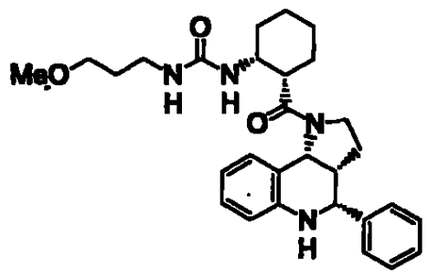


In the same manner as in Example 157 and Example 158 and using the compound synthesized in Example 159, the title compound was synthesized.

LC/MS (ESI) m/z: 538 (MH^+).

Example 161

N-(3-Methoxypropyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



The compound (0.209 g, 0.467 mmol) synthesized in Reference Example 23, 1,1-carbonyldiimidazole (0.151 g, 0.934 mmol) and triethylamine (0.21 ml, 1.49 mmol) were stirred in DMF (5 ml) under ice-cooling for 1 hr. 3-Methoxypropylamine(0.143 ml, 1.4 mmol) and triethylamine (0.196 ml, 1.4 mmol) were added at the same temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 14 hrs. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the s lvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column

ATO 123

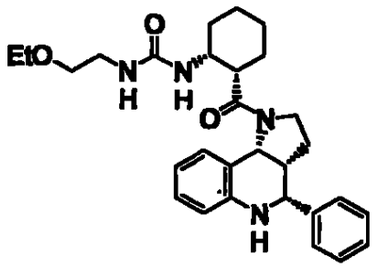
chromatography using silica gel (30 g), and eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-4:1, v/v) to give th title compound (0.226 g, 99%) as an amorphous form from the object fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH^+).

The following compounds of Example 162 - Example 174 were synthesized using the corresponding amines in the same manner as in Example 161.

Example 162

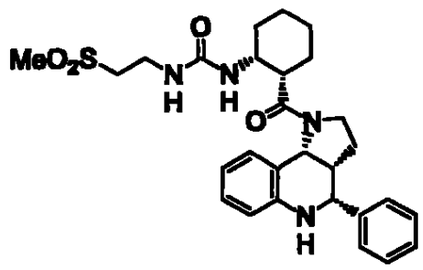
N-(2-Ethoxyethyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Example 163

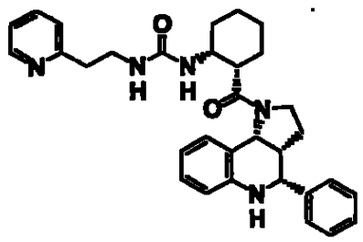
N-[2-(Methylsulfonyl)ethyl]-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 525 (MH^+).

Example 164

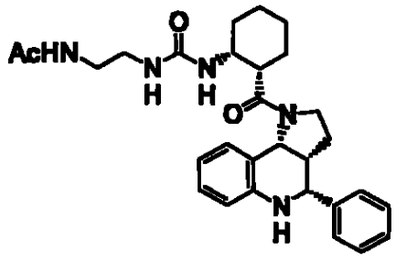
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-(2-pyridin-2-ylethyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 524 (MH^+).

Example 165

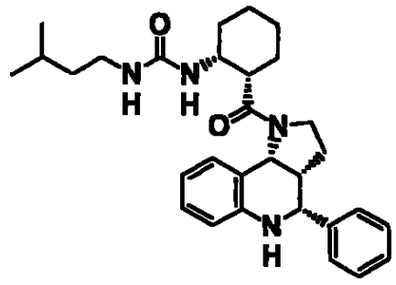
N-[2-({[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]carbonyl}amino)ethyl]acetamide



LC/MS (ESI) m/z: 504 (MH^+).

Example 166

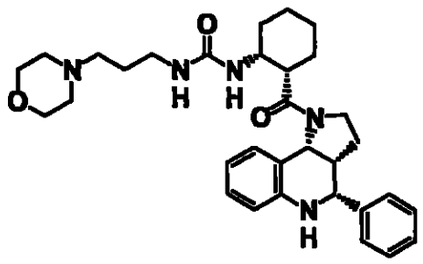
N-(3-Methylbutyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 489 (MH^+).

Example 167

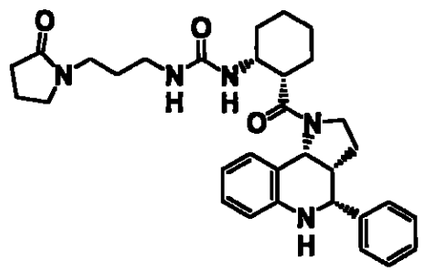
N-(3-Morpholin-4-ylpropyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quin lin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 546 (MH^+).

Example 168

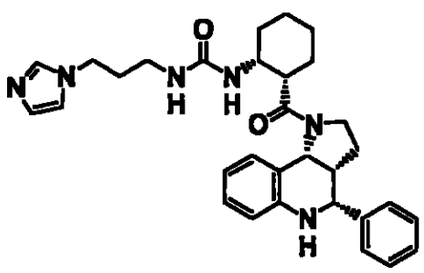
N-[3-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 544 (MH^+).

Example 169

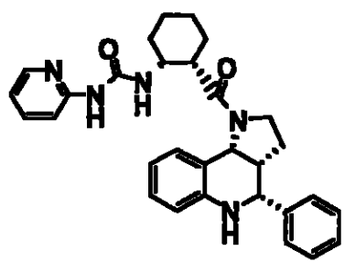
N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 527 (MH^+).

Example 170

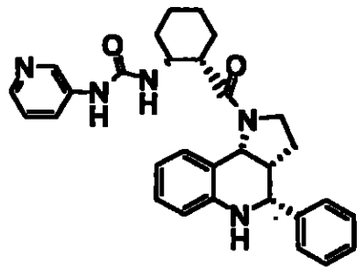
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-pyridin-2-ylurea



LC/MS (ESI) m/z: 496 (MH^+).

Example 171

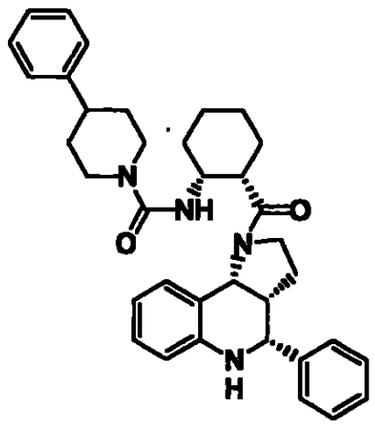
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-pyridin-3-ylurea



LC/MS (ESI) m/z: 496 (MH^+).

Example 172

4-Phenyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)piperidine-1-carboxamide

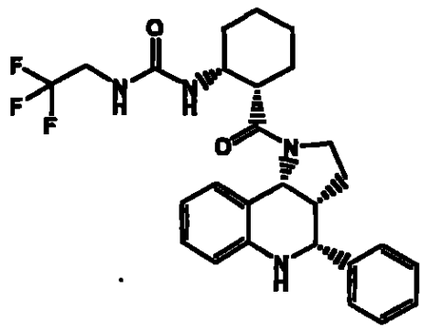


LC/MS (ESI) m/z: 563 (MH^+).

Example 173

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-

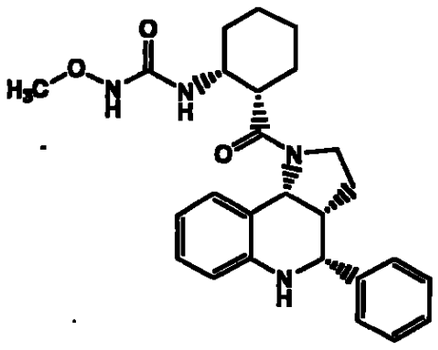
hexahydr -1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-(2,2,2-trifluoroethyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 501 (MH^+).

Example 174

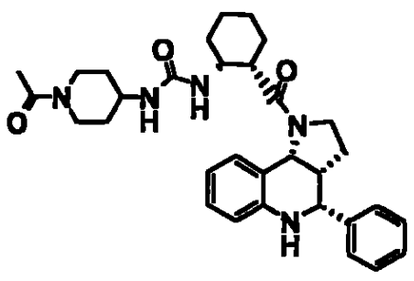
N-Methoxy-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 449 (MH^+).

Example 175

N-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea

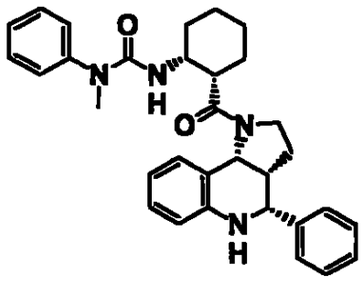


N-Acetylisonipecotinic acid (0.343 g, 2.01 mmol), triethylamine (0.282 ml, 2.01 mmol) and diphenylphosphoryl azide (0.432 ml, 2.01 mmol) were stirred in toluene (10 ml) at 80°C for 2 hrs. This reaction mixture was allowed to cool to room temperature, added dropwise to a suspension of the compound (0.18 g, 0.402 mmol) synthesized in Reference Example 23 and triethylamine (0.169 ml, 1.21 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml), and the mixture was stirred for 21 hrs. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (30 g) and eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-7:3, v/v) to give the title compound (0.192 g, 88%) as an amorphous form from the bject fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 544 (MH^+).

Example 176

N-Methyl-N-phenyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



The compound (0.134 g, 0.299 mmol) synthesized in Reference Example 23, triethylamine (0.135 ml, 0.963 mmol) and N-methyl-N-phenylcarbamoylchloride (0.056 g, 0.33 mmol) were stirred in dichloromethane (5 ml) for 24 hrs. Saturated aqueous s dium hydrogen carbonate

125

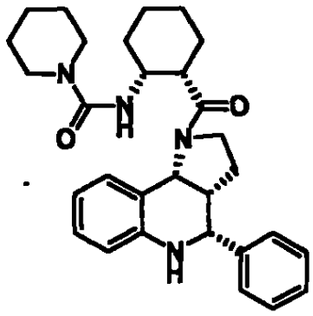
126

s lution was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturat d brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (30 g) and eluted with hexane-ethyl acetate (7:3-1:4, v/v) to give the title compound (0.139 g, 91%) as an amorphous form from the object fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 509 (MH^+).

Example 177

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)piperidine-1-carboxamide



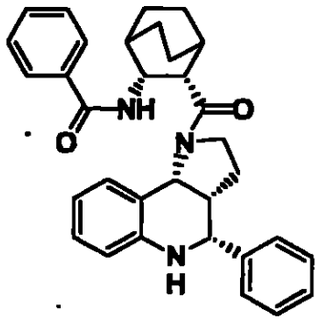
To a mixture of the compound (0.135 g, 0.3 mmol) synthesized in Reference Example 23, ethyl acetate (10 ml) and 10% aqueous sodium carbonate solution (5 ml) was added piperidine-1-carbonyl chloride (0.089 g, 0.6 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 3 hrs. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate, and the extract was washed with saturated brine and dried (over anhydrous $MgSO_4$). The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was dissolved in tetrahydrofuran (5 ml). Triethylamine (0.084 ml, 0.6 mmol) and piperidine-1-carbonyl chloride (0.044 g, 0.3 mmol) were added at room temperature, and the mixture was stirred for 3 days. The

reaction mixture was concentrated under reduced pressure and 10% aqueous sodium carbonate solution was added. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the extract was washed with saturated brine and dried (over anhydrous $MgSO_4$). The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was subjected to column chromatography using silica gel, and eluted with hexane-ethyl acetate (7:3-0:1, v/v) to give the title compound (0.125 g, 86%) as an amorphous form from the object fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH^+).

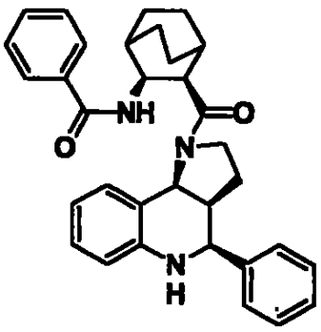
Example 178

N-((2R,3S)-3-{[(3aR,4R,9bR)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)benzamide



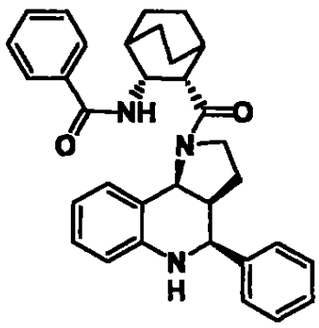
and

N-((2S,3R)-3-{[(3aS,4S,9bS)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)benzamide



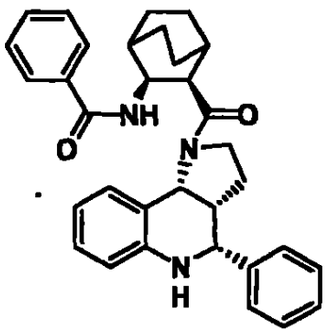
and

N-((2R,3S)-3-{[(3aS,4S,9bS)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)benzamide



and

N-((2S,3R)-3-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)benzamide

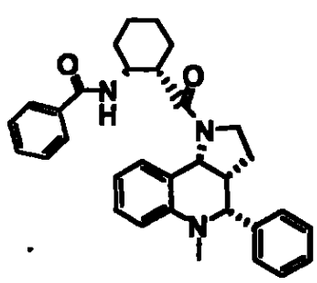


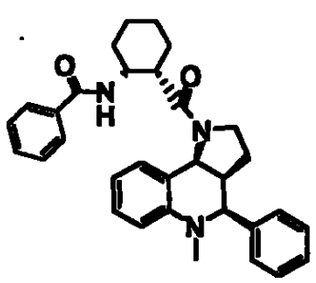
To a solution of the compound (200 mg, 0.42 mmol) synthesized in Reference Example 23 and benzoyl chloride (65 mg, 0.47 mmol) in dichloromethane (4 ml) was added dropwise triethylamine (140 mg, 1.4 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with chloroform. The extract was dried (over anhydrous Na_2SO_4), and the solvent was evaporated. The residue was subjected to column chromatography using basic silica gel (5 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (6:1-1:1, v/v) to give a mixture of the title compound (170 mg, 80%) as an amorphous form. The mixture was subjected to high performance liquid chromatography

using an optically active column and the compound (2R,3S,3aR,4R,9bR) (61 mg) was obtained as an amorphous form from the first eluted fraction, the compound (2S,3R,3aS,4S,9bS) (62 mg) was obtained as an amorphous form from the second eluted fraction, the compound (2R,3S,3aS,4S,9bS) (12 mg) was obtained as an amorphous form from the third eluted fraction, and the compound (2S,3R,3aR,4R,9bR) (10 mg) was obtained as an amorphous form from the fourth eluted fraction.

Example 179

N-{(1R,2S)-2-[(3aR*,4R*,9bR*)-(5-Methyl-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl]cyclohexyl}benzamide



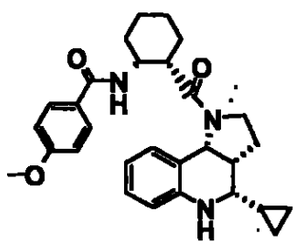


A mixture of 5-methyl-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline (130 mg, 0.48 mmol), (1S;2R)-2-(benzoylamino)cyclohexanecarboxylic acid (131 mg, 0.53 mmol), WSC (116 mg, 0.61 mmol), HOBt (97 mg, 0.63 mmol), acetonitrile (5 ml) and tetrahydrofuran (5 ml) was stirred at room temperature for 12 hrs. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous Na_2SO_4), and the solvent was evaporated. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (150 g) and eluted with hexane-ethyl acetate (4:1-1:1, v/v) to give the title compound (200 mg, 84%) as an amorphous f rm. LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

The following compounds were synthesized using the compounds shown in Table 3, carboxylic acids synthesized in Reference Examples and the like in the same manner as in Example 179, unless otherwise specified.

Example 180

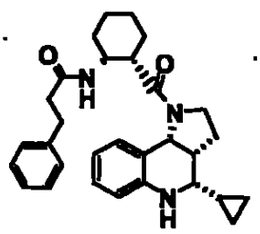
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-Cyclopropyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-methoxybenzamide



LC/MS (ESI) m/z: 474 (MH^+).

Example 181

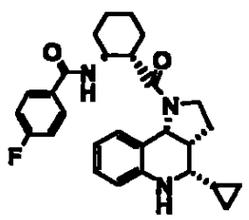
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-Cyclopropyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-3-phenylpropanamide



LC/MS (ESI) m/z: 472 (MH^+).

Example 182

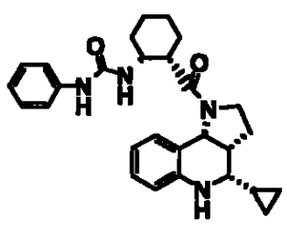
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-Cyclopropyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-fluorobenzamide



LC/MS (ESI) m/z: 462 (MH^+).

Example 183

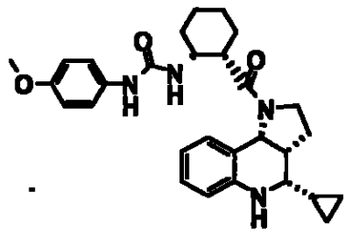
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-Cyclopropyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-phenylurea



LC/MS (ESI) m/z: 459 (MH^+).

Example 184

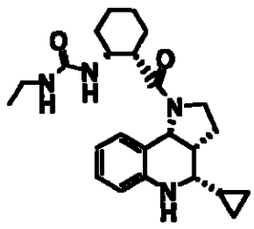
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-Cyclopropyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-(4-methoxyphenyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 489 (MH^+).

Example 185

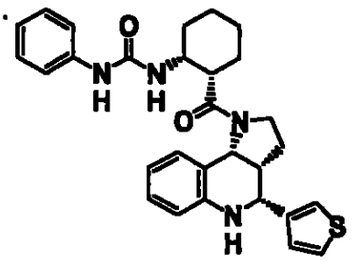
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-Cyclopropyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-ethylurea



LC/MS (ESI) m/z: 411 (MH^+).

Example 186

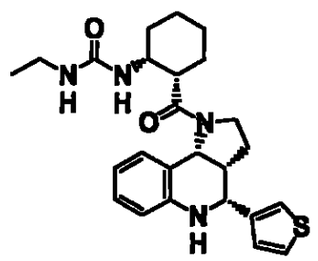
N-Phenyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 501 (MH^+).

Example 187

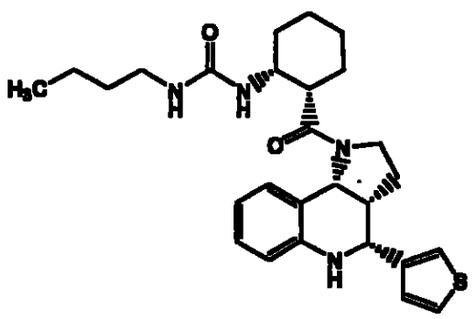
N-Ethyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 453 (MH^+).

Example 188

N-Butyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea

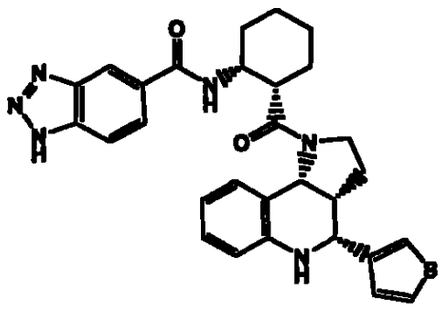


LC/MS (ESI) m/z: 481 (MH^+).

Example 189

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(3-Thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-

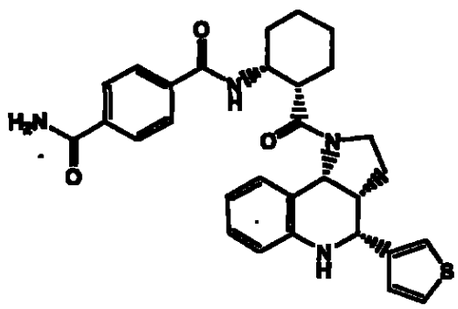
yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-1,2,3-benzotriazole-5-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 527 (MH^+).

Example 190

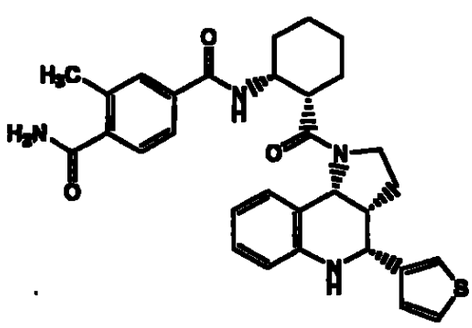
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(3-Thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)terephthalamide



LC/MS (ESI) m/z: 529 (MH^+).

Example 191

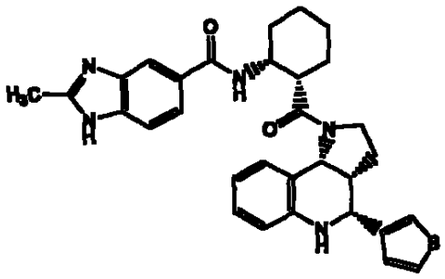
2-Methyl-N~4~-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)terephthalamide



LC/MS (ESI) m/z: 543 (MH^+).

Example 192

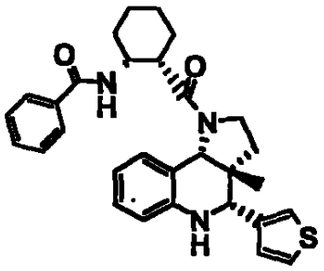
2-Methyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 540 (MH^+).

Example 193

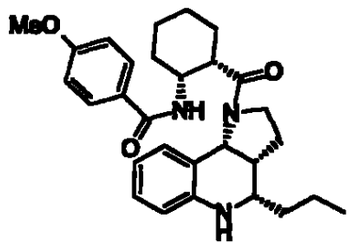
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-3a-Methyl-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 500 (MH^+).

Example 194

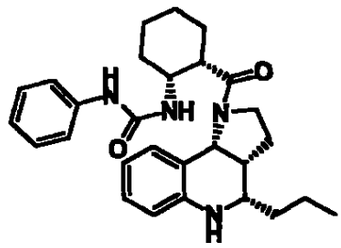
4-Methoxy-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 476 (MH^+).

Example 195

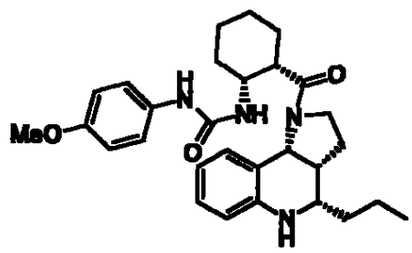
N-Phenyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 461 (MH^+).

Example 196

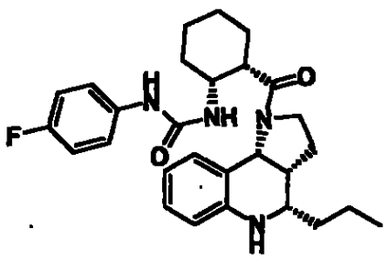
N-(4-Methoxyphenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Example 197

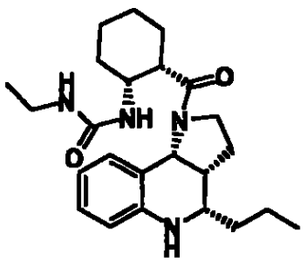
N-(4-Fluorophenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 479 (MH^+).

Example 198

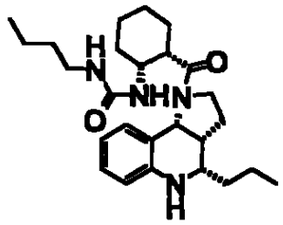
N-Ethyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 413 (MH^+).

Example 199

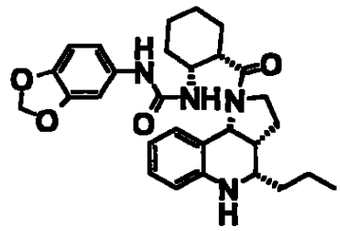
N-Butyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 441 (MH^+).

Example 200

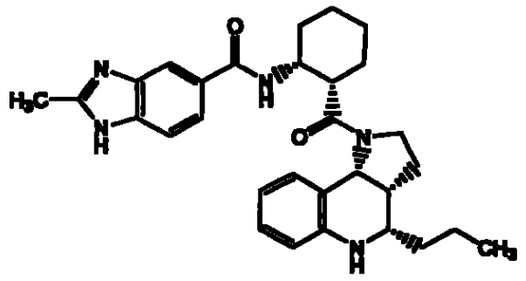
N-1,3-Benzodioxol-5-yl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 505 (MH^+).

Example 201

2-Methyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide



To a suspension of (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(propyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexaneamine hydrochloride (203 mg, 0.490 mmol) in DMF (4 ml) were added 2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (86.2 mg, 0.490 mmol), triethylamine (0.206 ml, 1.47 mmol) and DEPC (0.0812 ml, 0.490 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hrs. Water was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine and dried over anhydrous Mg_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was subjected to column chromatography using silica gel and eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-9:1) to give the title compound (115 mg, 47%) as an amorphous form.

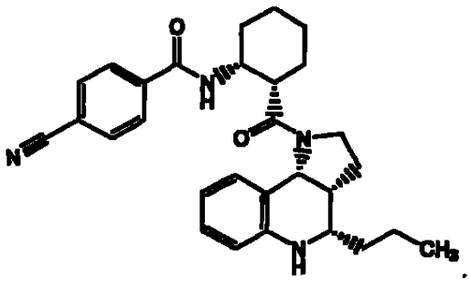
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.94 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.20-2.11 (14H,

m), 2.25-2.37 (1H, m), 2.47-2.66 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.95-3.04 (1H, m), 3.38-3.67 (3H, m), 4.31-3.42 (1H, m), 5.57 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.47 (1H, dd, J=8.1, 0.9 Hz), 6.63-6.70 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.40-7.72 (3H, m), 8.06 (1H, br s).

LC/MS (ESI) m/z: 500 (MH^+).

Example 202

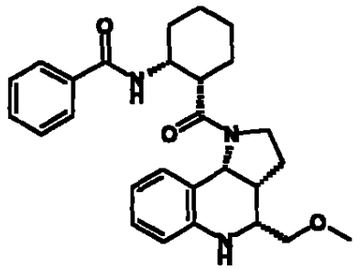
4-Cyano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 471 (MH^+).

Example 203

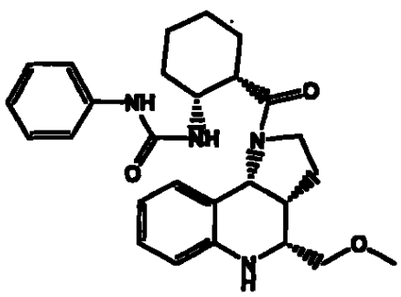
N-((1R)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 448 (MH^+).

Example 204

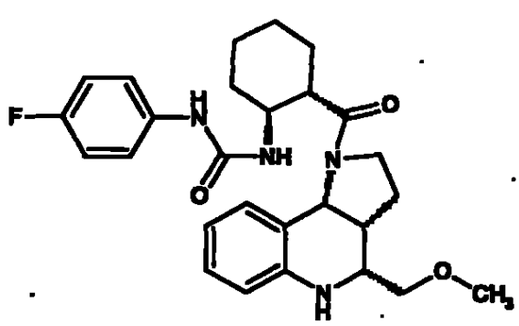
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-phenylurea



LC/MS (ESI) m/z: 463 (MH^+).

Example 205

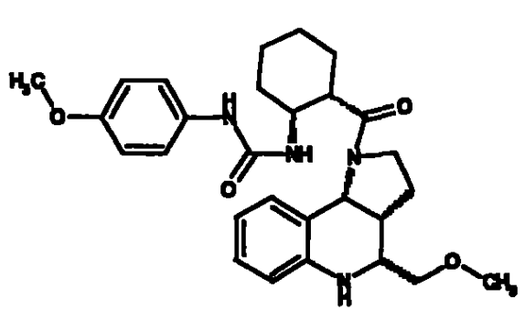
N-(4-Fluorophenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 481 (MH^+).

Example 206

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-(4-methoxyphenyl)urea



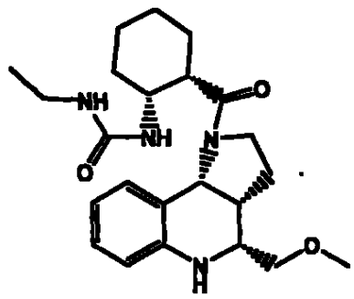
LC/MS (ESI) m/z: 493 (MH^+).

Example 207

N-Ethyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-

A30
B3

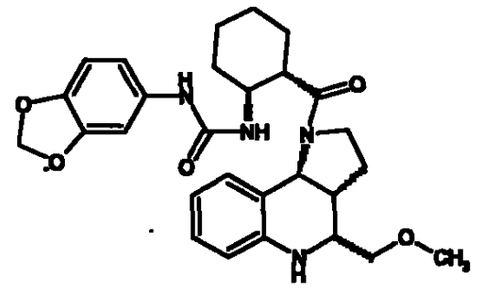
2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 415 (MH^+).

Example 208

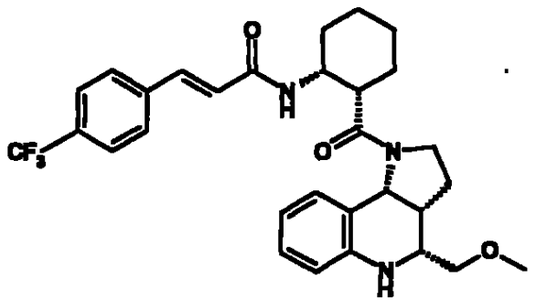
N-1,3-Benzodioxol-5-yl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 507 (MH^+).

Example 209

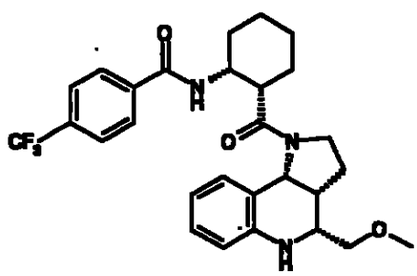
(2E)-N-((1R,2S)-2-{(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl}carbonyl)cyclohexyl)-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acrylamide



LC/MS (ESI) m/z: 542 (MH^+).

Example 210

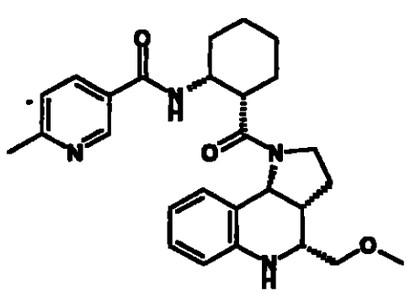
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(trifluoromethyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 516 (MH^+).

Example 211

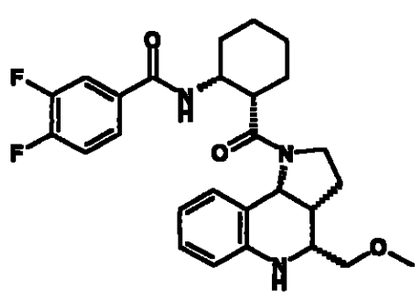
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-6-methylnicotinamide



LC/MS (ESI) m/z: 463 (MH^+).

Example 212

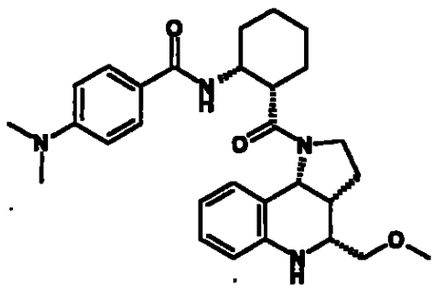
3,4-Difluoro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 463 (MH^+).

Example 213

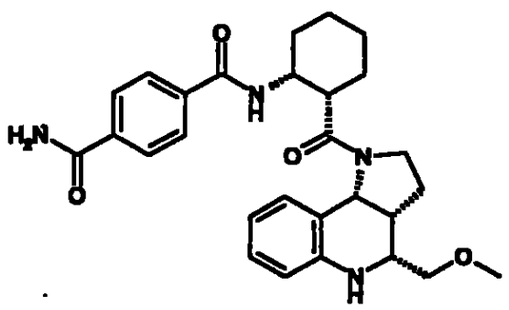
4-(Dimethylamino)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrol [3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Example 214

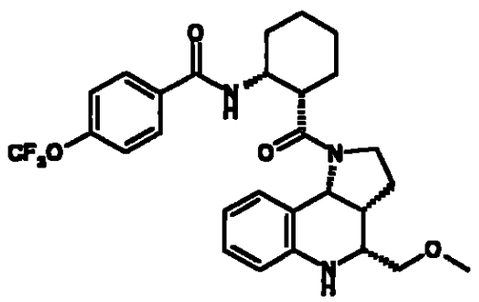
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)terephthalamide



LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Example 215

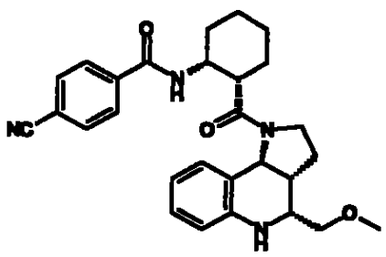
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(trifluoromethoxy)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 532 (MH^+).

Example 216

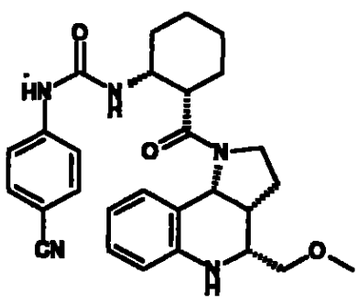
4-Cyano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 473 (MH^+).

Example 217

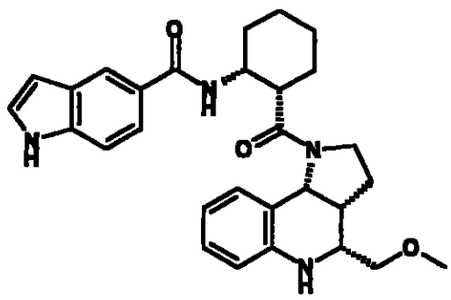
N-(Cyanophenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 488 (MH^+).

Example 218

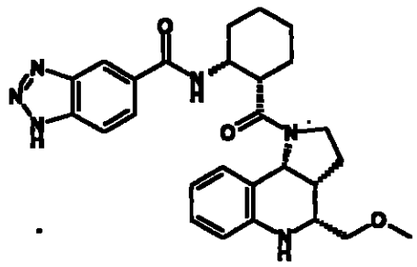
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-indole-5-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH^+).

Example 219

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-1,2,3-benzotriazole-5-carboxamide



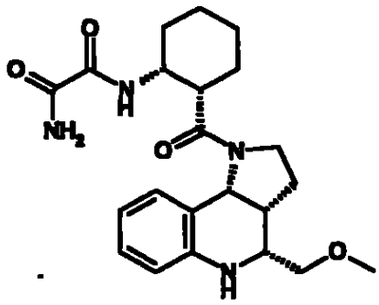
To a solution (5 ml) of (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexaneamine hydrochloride (200 mg, 0.480 mmol) in THF were added triethylamine (0.199 ml, 1.44 mmol), 1H-1,2,3-benzotriazole-5-carboxylic acid (78.3 mg, 0.480 mmol) and DEPC (0.079 ml, 0.528 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Water was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous Mg_2SO_4, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was subjected to column chromatography using silica gel and eluted with hexane:ethyl acetate (1:1-1:9) to give the title compound (187 mg, 80%) as an amorphous form.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.86-0.88 (1H, m), 1.26 (1H, m), 1.43-1.96 (10H, m), 2.08-2.21 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.37-3.48 (3H, m), 3.58-3.76 (3H, m), 4.57 (1H, m), 5.66 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.53 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.69 (1H, dd, J=7.6, 7.7 Hz), 7.03 (1H, dd, J=7.3, 7.6 Hz), 7.31-7.34 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.66 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.17 (1H, s).

LC/MS (ESI) m/z: 489 (MH^+).

Example 220

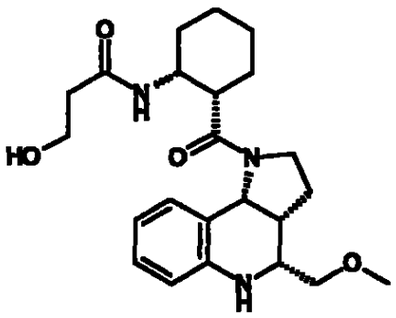
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)ethanediamide



LC/MS (ESI) m/z: 415 (MH^+).

Example 221

3-Hydroxy-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)propanamide

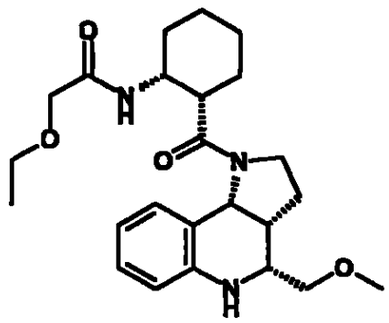


LC/MS (ESI) m/z: 416 (MH^+).

Example 222

2-ethoxy-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-

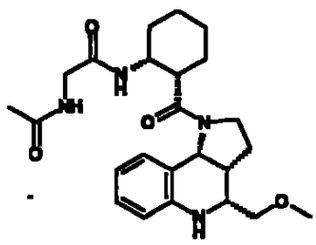
2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrol [3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)acetamide



LC/MS (ESI) m/z: 430 (MH^+).

Example 223

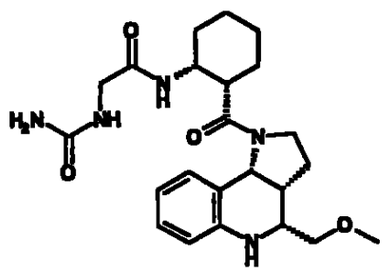
N~2~Acetyl-N~1~-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)glycinamide



LC/MS (ESI) m/z: 443 (MH^+).

Example 224

N~2~-(Aminocarbonyl)-N~1~-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)glycinamide

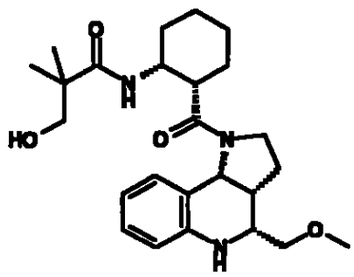


LC/MS (ESI) m/z: 444 (MH^+).

Example 225

3-Hydroxy-2,2-dimethyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-

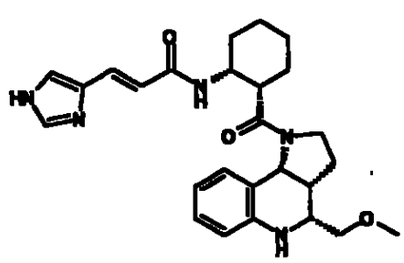
c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)propanamide



LC/MS (ESI) m/z: 444 (MH^+).

Example 226

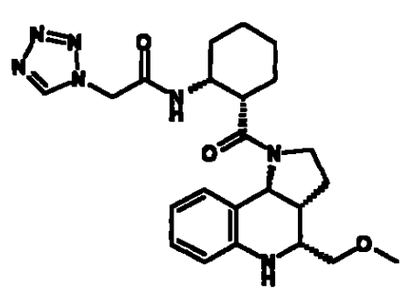
(2E)-3-(1H-Imidazol-4-yl)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)acrylamide



LC/MS (ESI) m/z: 464 (MH^+).

Example 227

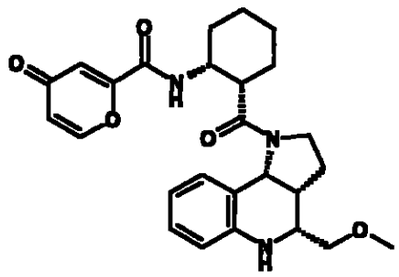
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamide



LC/MS (ESI) m/z: 454 (MH^+).

Example 228

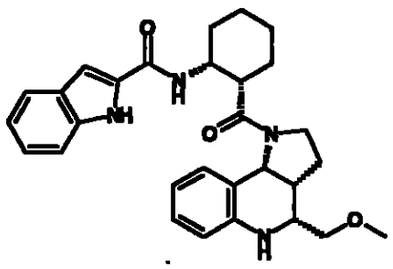
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 466 (MH^+).

Example 229

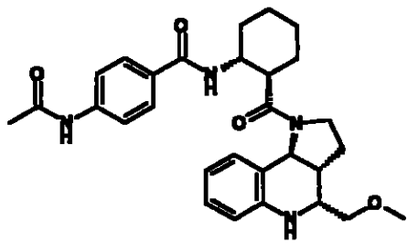
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4H-indole-2-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH^+).

Example 230

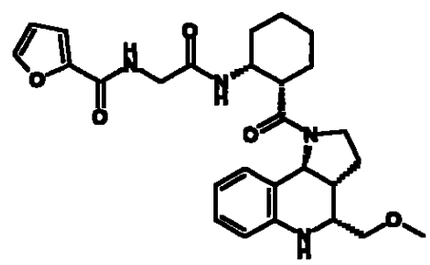
4-(Acetylamino)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 505 (MH^+).

Example 231

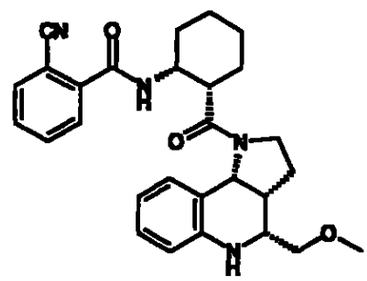
N-{2-[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)amino]-2-oxoethyl}-2-furamide



LC/MS (ESI) m/z: 495 (MH^+).

Example 232

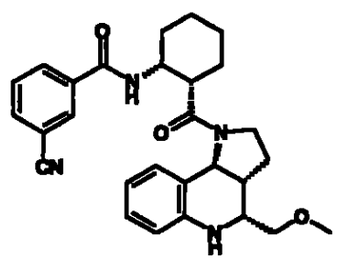
2-Cyano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 473 (MH^+).

Example 233

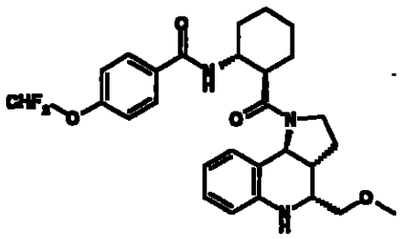
3-Cyano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 473 (MH^+).

Example 234

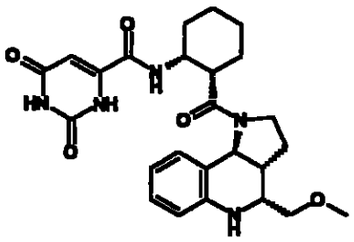
4-(Difluoromethoxy)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Example 235

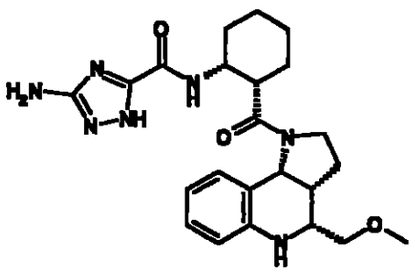
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-4-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 481 (M).

Example 236

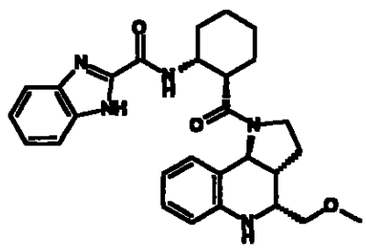
3-Amino-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-1,2,4-triazole-5-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 454 (MH^+).

Example 237

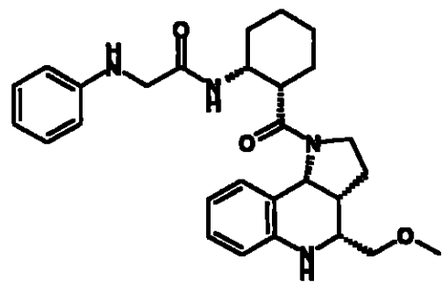
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-benzimidazole-2-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 488 (MH^+).

Example 238

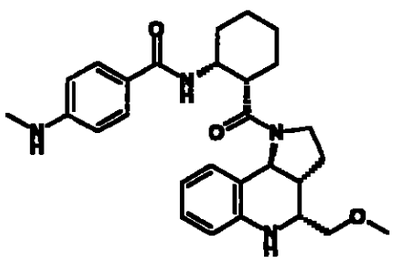
N~1~-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N~2~-phenylglycinamide



LC/MS (ESI) m/z: 477 (MH^+).

Example 239

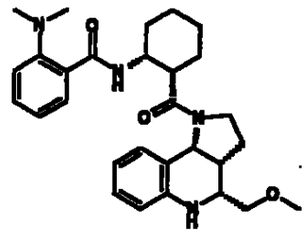
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(methylamino)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 477 (MH^+).

Example 240

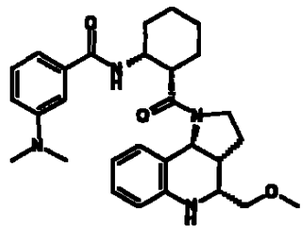
2-(Dimethylamino)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cycl hexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Example 241

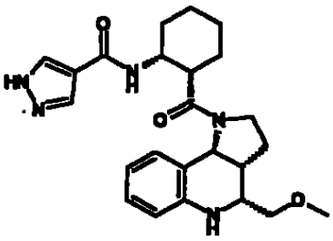
3-(Dimethylamino)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH^+)..

Example 242

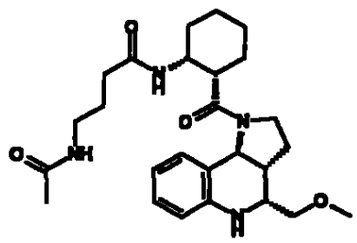
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 438 (MH^+).

Example 243

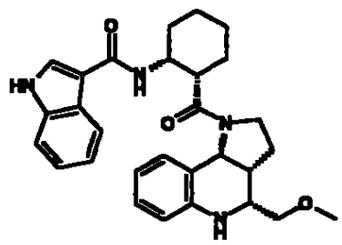
4-(Acetylamino)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)butanamide



LC/MS (ESI) m/z: 471 (MH^+).

Example 244

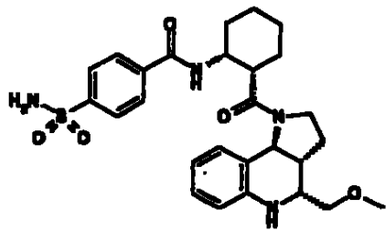
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-indole-3-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH^+).

Example 245

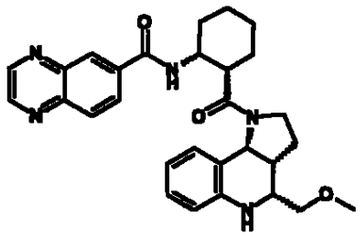
4-(Aminosulfonyl)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 527 (MH^+).

Example 246

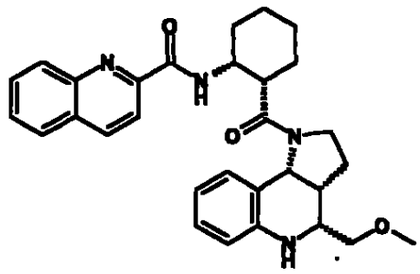
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)quinoxaline-6-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 500 (MH^+).

Example 247

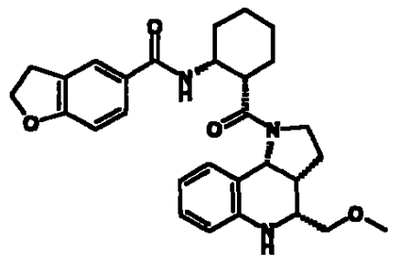
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)quinoline-2-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 499 (MH^+).

Example 248

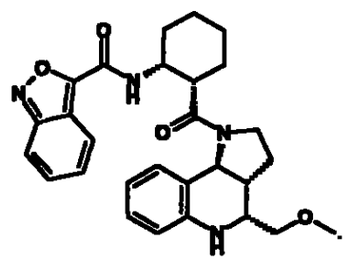
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 490 (MH^+).

Example 249

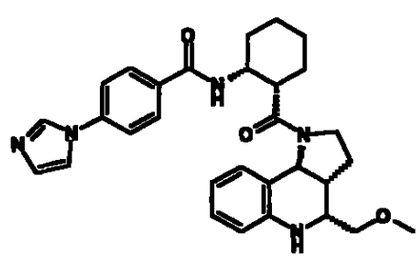
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-2,1-benzisoxazole-3-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 489 (MH^+).

Example 250

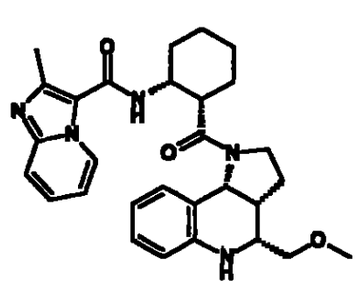
4-(1H-Imidazol-1-yl)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Example 251

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

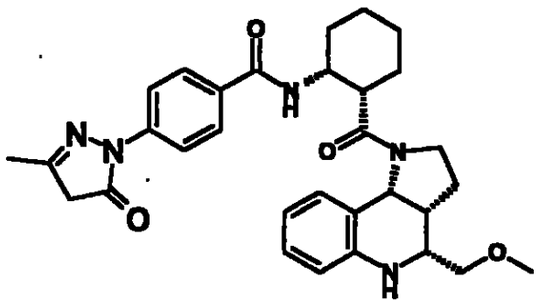


LC/MS (ESI) m/z: 502 (MH^+).

Example 252

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrol [3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(3-methyl-5-ox -4,5-dihydr -

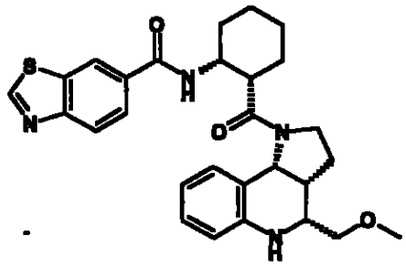
1H-pyrazol-1-yl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 544 (MH^+).

Example 253

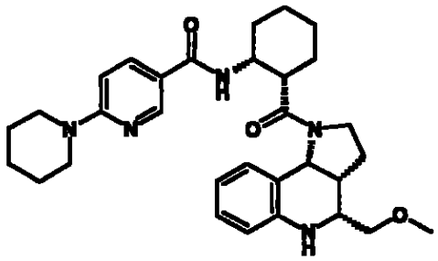
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1,3-benzothiazole-6-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 505 (MH^+).

Example 254

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-6-piperidin-1-ylnicotinamide

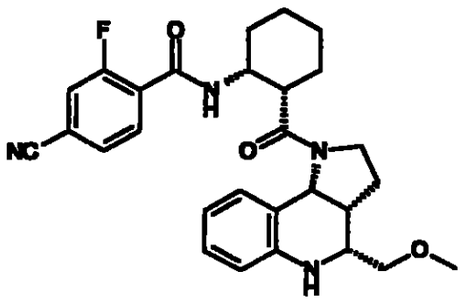


LC/MS (ESI) m/z: 532 (MH^+).

Example 255

4-Cyano-2-fluoro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-

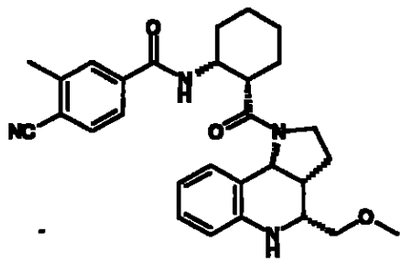
c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 490 (MH^+).

Example 256

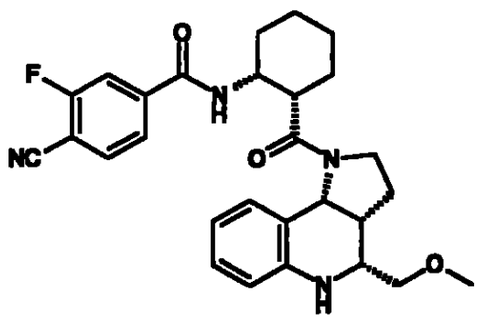
4-Cyano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-3-methylbenzamide



LC/MS (ESI) m/z: 487 (MH^+).

Example 257

4-Cyano-3-fluoro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

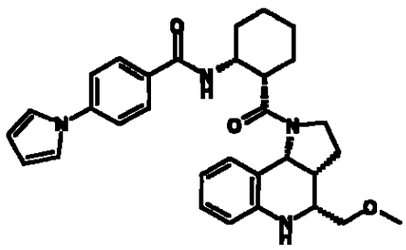


LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Example 258

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-

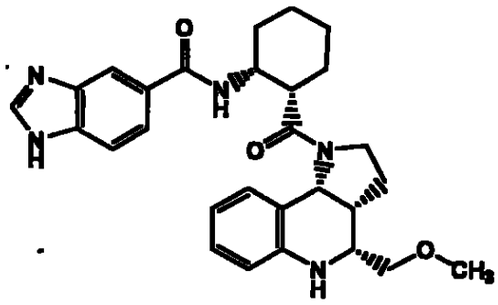
2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrr lo[3,2-c]quin lin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(1H-pyrrol-1-yl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 513 (MH^+).

Example 259

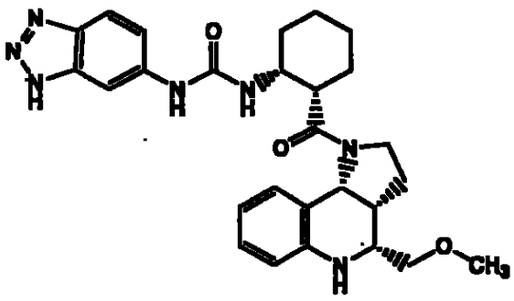
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 488 (MH^+).

Example 260

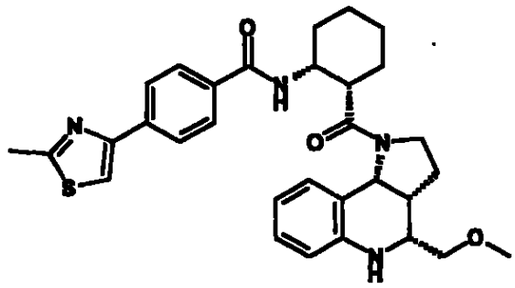
N-1H-1,2,3-Benzotriazol-6-yl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 504 (MH^+).

Example 261

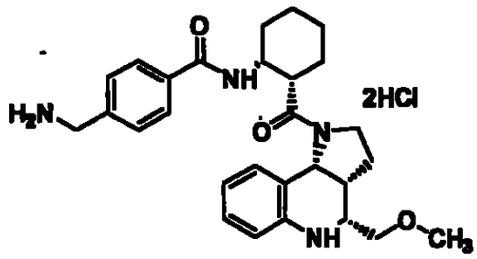
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 545 (MH^+).

Example 262

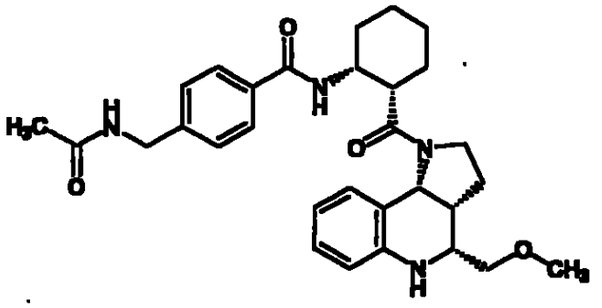
4-(Aminomethyl)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide dihydrochloride



LC/MS (ESI) m/z: 477 (MH^+).

Example 263

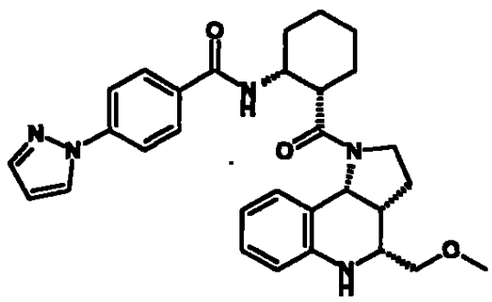
4-[(Acetylamino)methyl]-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 519 (MH^+).

Exampl 264

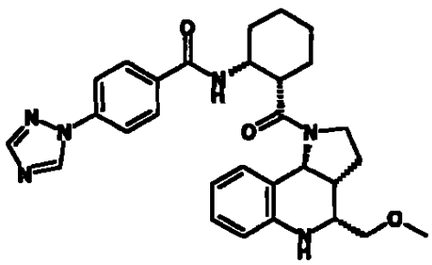
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Example 265

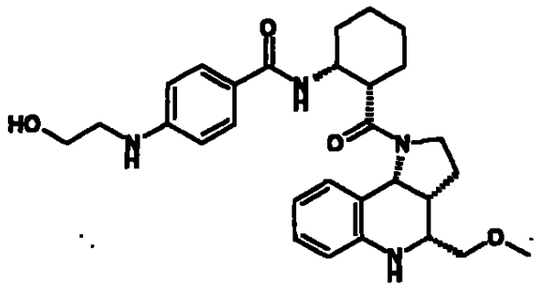
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 515 (MH^+).

Example 266

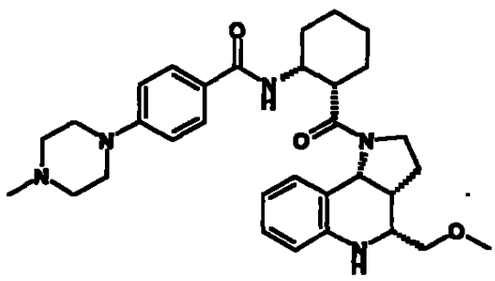
4-[(2-Hydroxyethyl)amino]-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 507 (MH^+).

Example 267

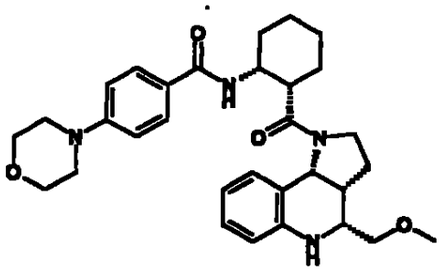
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 546 (MH^+).

Example 268

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-morpholine-4-benzamide

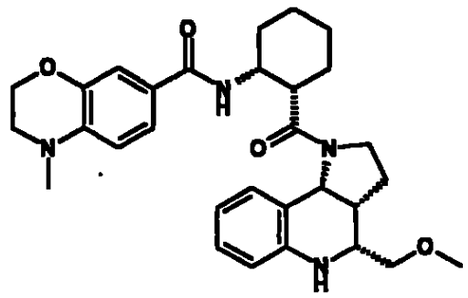


LC/MS (ESI) m/z: 533 (MH^+).

Example 269

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Meth xymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrol [3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cycl hexyl)-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-

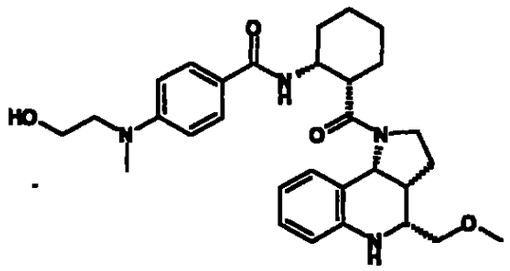
benzoxazin-7-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 519 (MH^+).

Example 270

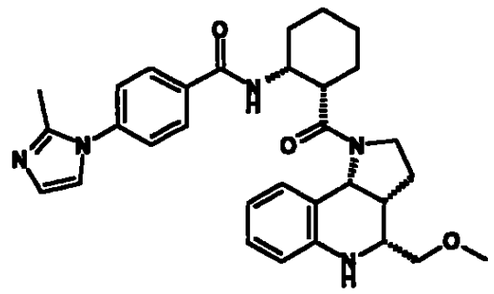
4-[(2-Hydroxyethyl)(methyl)amino]-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 521 (MH^+).

Example 271

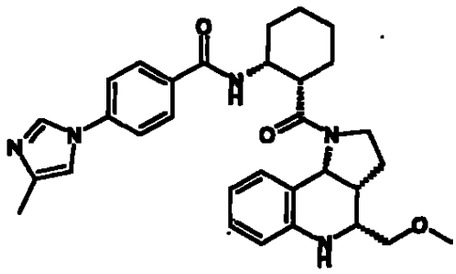
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 528 (MH^+).

Example 272

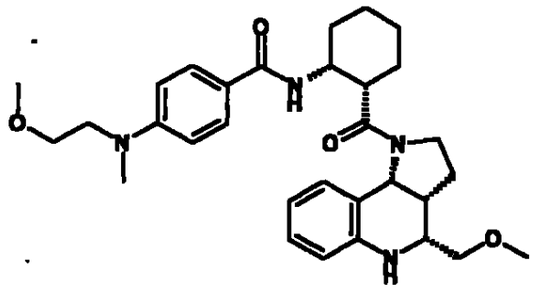
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 528 (MH^+).

Example 273

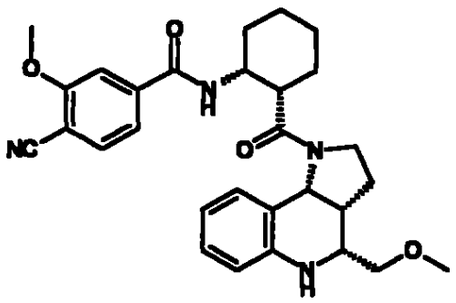
4-[(2-Methoxyethyl)(methyl)amino]-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 535 (MH^+).

Example 274

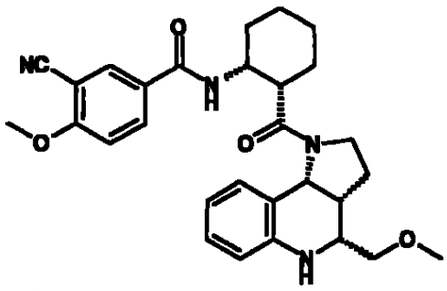
4-Cyano-3-methoxy-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 503 (MH^+).

Example 275

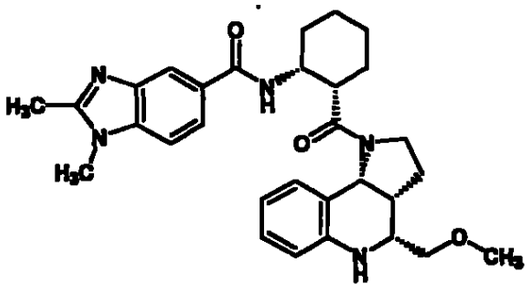
3-Cyano-4-methoxy-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 503 (MH^+).

Example 276

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1,2-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide

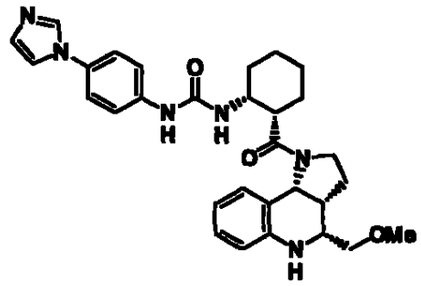


LC/MS (ESI) m/z: 516 (MH^+).

Example 277

N-[4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl]-N'-((1R,2S)-2-

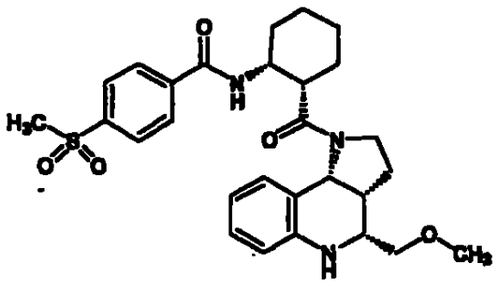
{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 529 (MH^+).

Example 278

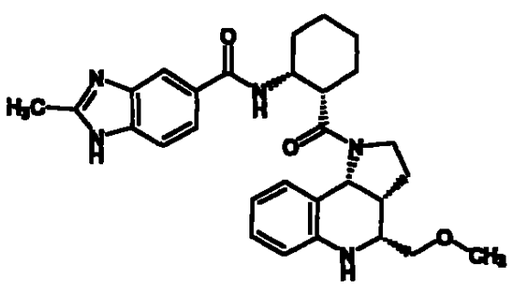
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(methylsulfonyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 526 (MH^+).

Example 279

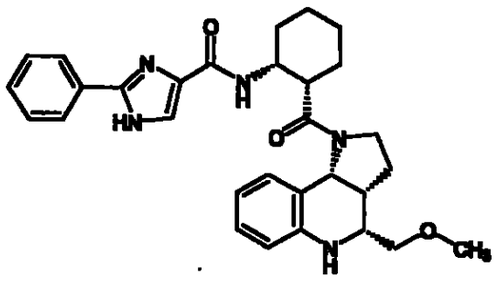
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 502 (MH^+).

Example 280

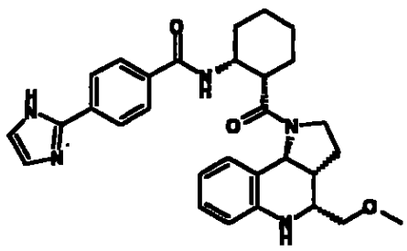
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-2-phenyl-1H-imidazole-4-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Example 281

4-(1H-Imidazol-2-yl)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



To a solution of (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexaneamine hydrochloride (200 mg, 0.480 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) were added triethylamine (0.199 ml, 1.44 mmol), 4-(1H-imidazol-2-yl)benzoic acid (99.0 mg, 0.529 mmol) and DEPC (0.079 ml, 0.529 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Water was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was

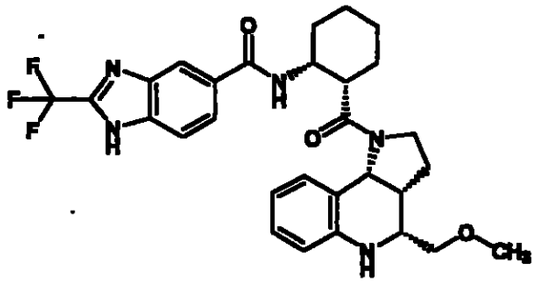
dried over anhydrous Mg_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was subjected t column chromatography using silica gel and eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-4:1) to give the title compound (150 mg, 61%) as an amorphous form.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.25-2.50 (11H, m), 2.96-2.99 (1H, m), 3.34-3.42 (5H, m), 3.54-3.57 (2H, m), 3.70-3.72 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.30 (1H, m), 5.64 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.52 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.68 (1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 7.02 (1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.42 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.83-7.93 (4H, m).

LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Example 282

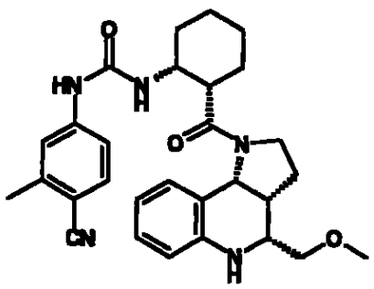
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 556 (MH^+).

Example 283

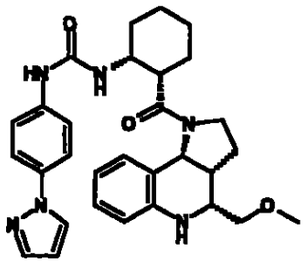
N-(4-Cyano-3-methylphenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 502 (MH^+).

Example 284

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]urea



To a suspension of 4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoic acid (271 mg, 1.44 mmol) in toluene (5 ml) were added triethylamine(0.200 ml, 1.44 mmol) and diphenylphosphorylazide (0.310 ml, 1.44 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at 80°C for 2 hrs. This reaction mixture was allowed to cool to room temperature and added dropwise to a solution of (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexaneamine dihydrochloride (200 mg, 0.480 mmol) and triethylamine (0.200 ml, 1.44 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml). The mixture was stirred at room temperature for 3 hrs., water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with aqueous sodium hydrogen carbonate solution, dried over anhydrous Mg_2SO_4, and concentrated under

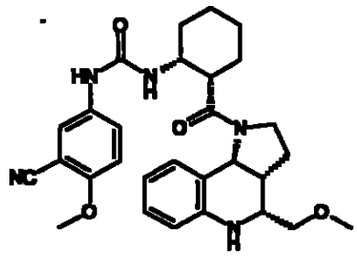
reduced pressure. The obtained residue was subjected to column chromatography using silica gel and eluted with hexane-ethyl acetate (5:5-0:1) to give the title compound (194 mg, 76%) as an amorphous form.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.86-2.14 (7H, m), 2.28-2.32 (2H, m), 2.93 (1H, m), 3.32-3.40 (5H, m), 3.52-3.65 (3H, m), 3.81-3.93 (2H, m), 4.11-4.19 (2H, m), 5.57 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.41-6.44 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.64 (1H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 7.01 (1H, dd, J=7.8, 7.8 Hz), 7.15-7.16 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.70 (1H, s), 7.79 (1H, s).

LC/MS (ESI) m/z: 529 (MH^+).

Example 285

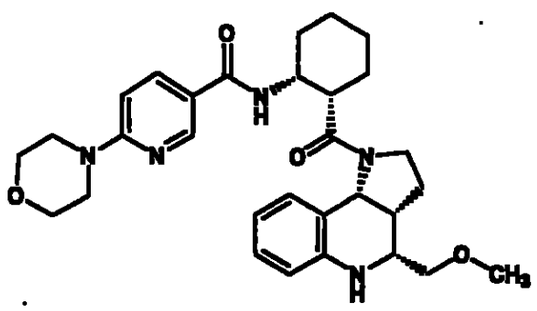
N-(3-Cyano-4-methoxyphenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 518 (MH^+).

Example 286

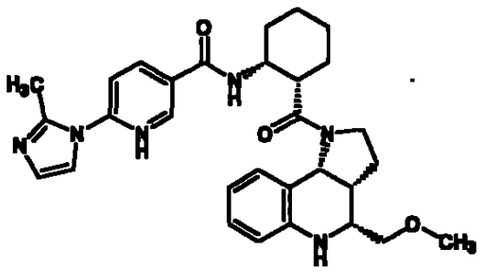
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-6-morpholin-4-ylnicotinamide



LC/MS (ESI) m/z: 534 (MH^+).

Example 287

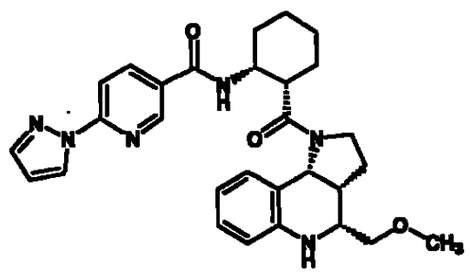
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-6-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)nicotinamide



LC/MS (ESI) m/z: 529 (MH^+).

Example 288

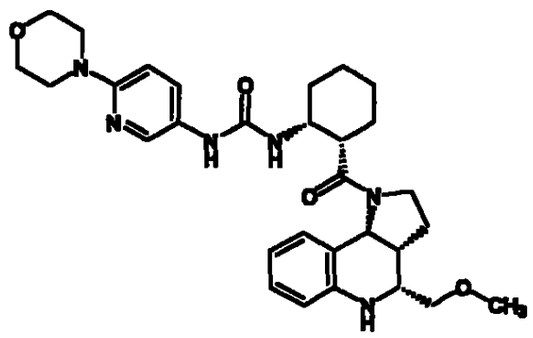
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-6-(1H-pyrazol-1-yl)nicotinamide



LC/MS (ESI) m/z: 515 (MH^+).

Example 289

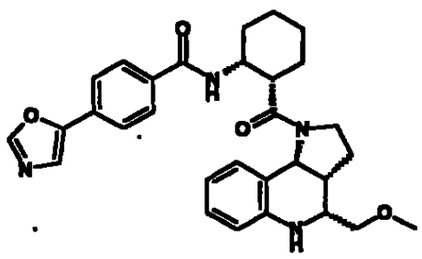
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 549 (MH^+).

Example 290

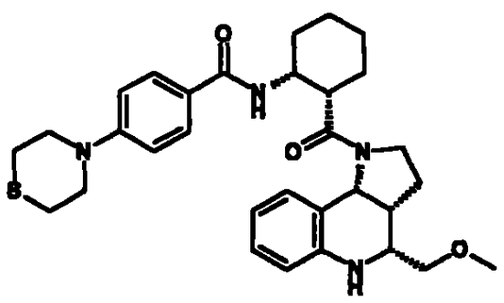
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(1,3-oxazol-5-yl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 515 (MH^+).

Example 291

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-thiomorpholin-4-ylbenzamide

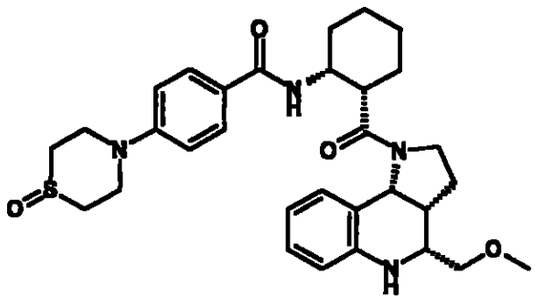


LC/MS (ESI) m/z: 549 (MH^+).

Example 292

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Methoxymethyl)-

2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(1-oxidothiomorpholin-4-yl)benzamide

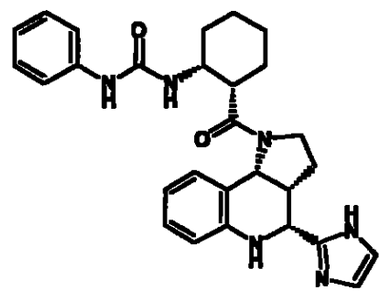


To a solution of the compound (398 mg, 0.725 mmol) of Example 291 in tetrahydrofuran (7 ml) was added an aqueous solution (7 ml) of potassium peroxymonosulfate (267 mg, 0.435 mmol) at 0°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hr. Saturated aqueous sodium thiosulfate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel and eluted with hexane-ethyl acetate (7:3-0:1) to give the title compound (191 mg, 47%) as a colorless oil.
LC/MS (ESI) m/z: 565 (MH^+).

The following compounds of Example 293 - Example 310 were synthesized by amidation or ureation using [2-((3aR,4R,9bR)-1-{[(1S,2R)-2-aminocyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl]methyl pivalate and then removal of pivaloyloxymethyl group in the same manner as in Example 81.

Example 293

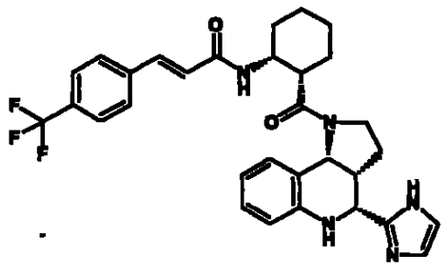
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-phenylurea



LC/MS (ESI) m/z: 485 (MH^+).

Example 294

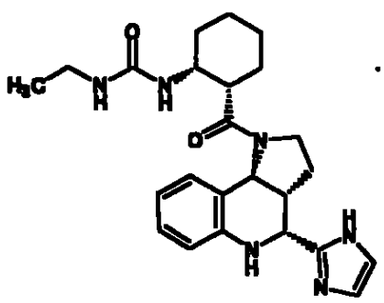
(2E)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acrylamide



LC/MS (ESI) m/z: 564 (MH^+).

Example 295

N-Ethyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



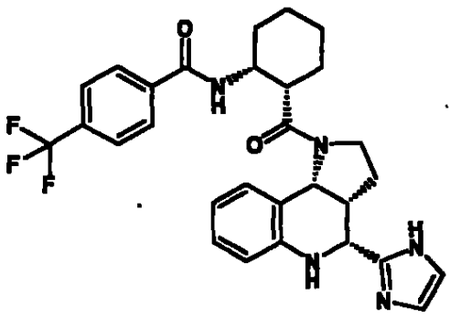
LC/MS (ESI) m/z: 437 (MH^+).

147

150

Example 296

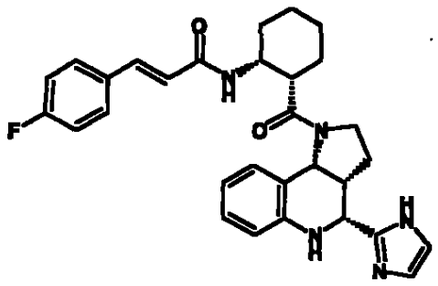
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-4-(trifluoromethyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 538 (MH^+).

Example 297

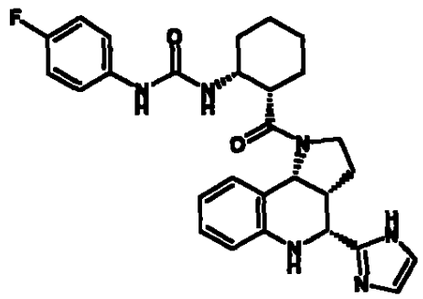
(2E)-3-(4-Fluorophenyl)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)acrylamide



LC/MS (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Example 298

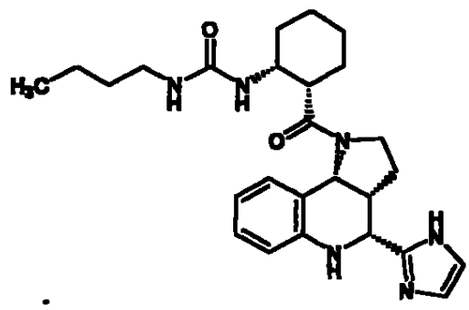
N-(4-Fluorophenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 503 (MH^+).

Example 299

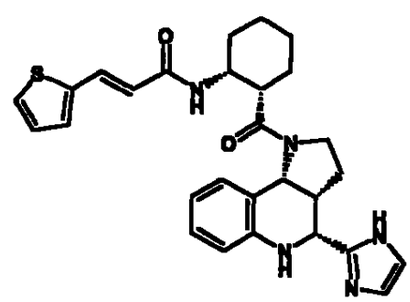
N-Butyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 465 (MH^+).

Example 300

(2E)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-3-thien-2-ylacrylamide

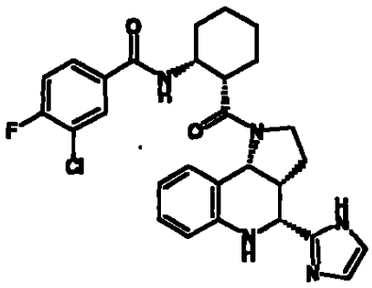


LC/MS (ESI) m/z: 502 (MH^+).

Example 301

3-Chloro-4-fluoro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-

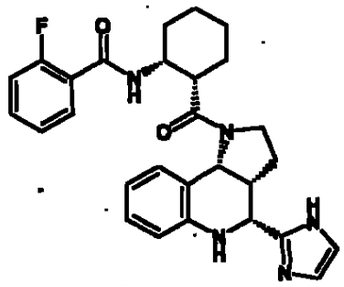
imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 522 (MH^+).

Example 302

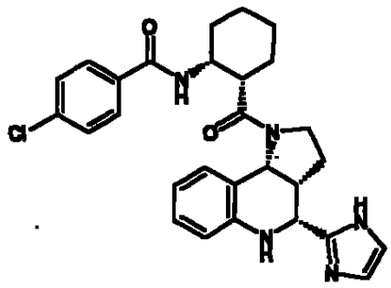
2-Fluoro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 488 (MH^+).

Example 303

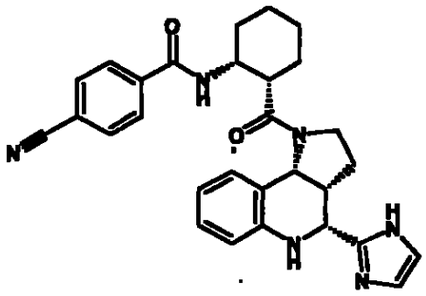
4-Chloro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 504 (MH^+).

Example 304

4-Cyano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



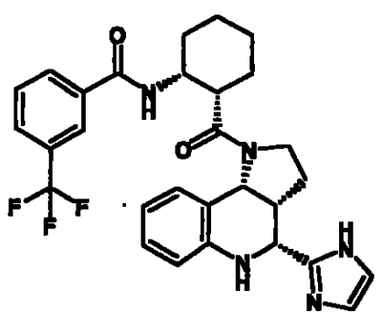
[2-((3aR,4R,9bR)-1-{[(1S,2R)-2-aminocyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl]methyl pivalate dihydrochloride (7.16 g, 13.0 mmol) was dissolved in ethyl acetate (170 ml) and 10% aqueous sodium carbonate solution (140 ml), and 4-cyanobenzoyl chloride (2.59 g, 15.6 mmol) was added under ice-cooling. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hrs., and the separated aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-10:1, v/v) to give an amorphous form. This was dissolved in methanol (200 ml), 28% aqueous ammonia (100 ml) was added dropwise, and the mixture was stirred for 5 hrs. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with ethyl acetate-methanol (1:0-5:1, v/v) to give the title comp und (6.06 g, 94%) as an amorphous form.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 1.34-2.06 (9H, m), 2.11-2.29 (1H, m), 2.44-2.56 (1H, m), 2.62-2.74 (1H, m), 2.89-2.97 (1H, m),

3.43-3.60 (2H, m), 4.20-4.32 (2H, m), 4.88 (1H, d, J=3.0 Hz), 5.70 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.54-6.61 (1H, m), 6.74-6.82 (1H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 7.69-7.78 (2H, m), 7.88-7.99 (2H, m), 9.67 (1H, br s).

LC/MS (ESI) m/z: 495 (MH^+).

Example 305

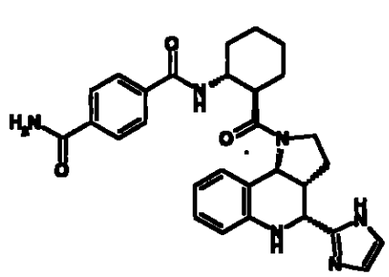
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 538 (MH^+).

Example 306

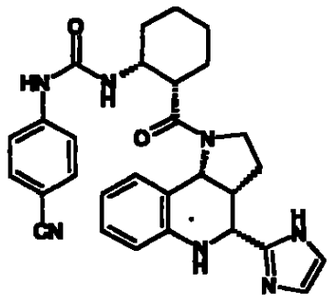
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)terephthalamide



LC/MS (ESI) m/z: 513 (MH^+).

Example 307

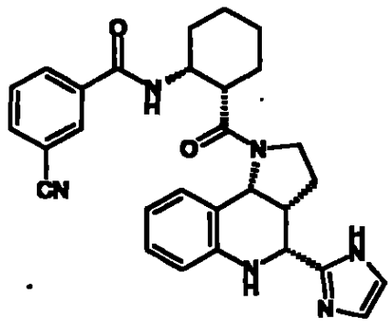
N-(4-Cyanophenyl)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea



LC/MS (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Example 308

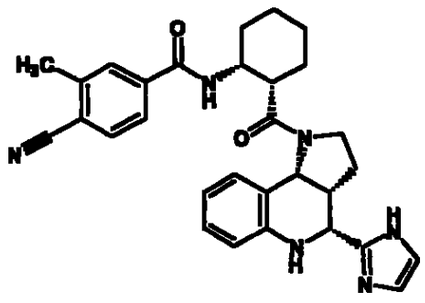
3-Cyano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 495 (MH^+).

Example 309

4-Cyano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-3-methylbenzamide

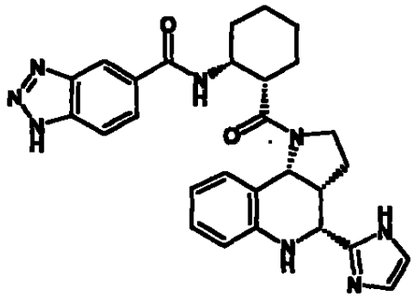


LC/MS (ESI) m/z: 509 (MH^+).

Example 310

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-yl)-

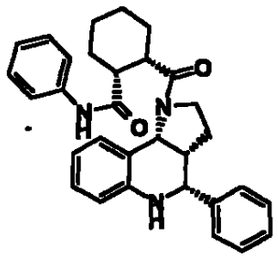
2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-1,2,3-benzotriazole-5-carboxamide



LC/MS (ESI) m/z: 511 (MH^+).

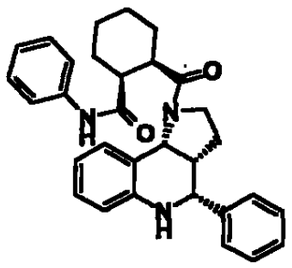
Example 311

(1R*,2S*)-N-Phenyl-2-(((3aR*,4R*,9bR*)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl)cyclohexanecarboxamide



and

(1S*,2R*)-N-phenyl-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexanecarboxamide (racemate)



To a mixture of the compound (242 mg, 0.75 mmol) synthesized in Reference Example 8, (1S*,2R*)-2-(anilinocarbonyl)cyclohexanecarboxylic acid (222 mg,

0.90 mmol) and triethylamine (0.313 ml, 2.25 mmol) in DMF (7.5 ml) was added DEPC (0.151 ml, 0.90 mmol) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added, and the reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine and dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was subjected to silica gel column chromatography and eluted with hexane-ethyl acetate (2:1, v/v). The title compound (1R*,2S*,3aR*,4R*,9bR*) (163 mg, 45%) was obtained as a white solid from the first eluted fraction .

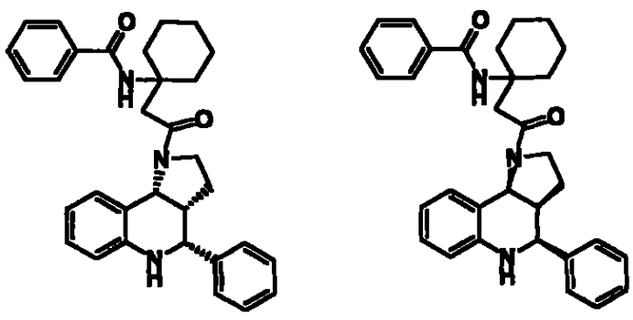
LC/MS (ESI) m/z: 480 (MH^+).

The title compound (1S*,2R*,3aR*,4R*,9bR*) (76 mg, 21%) was obtained as a white solid from the second eluted fraction .

LC/MS (ESI) m/z: 480 (MH^+).

Example 312

N-(1-{2-Oxo-2-[(3aR*,4R*,9bR*)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]ethyl}cyclohexyl)benzamide



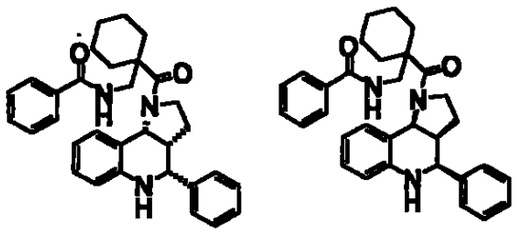
The title compound was synthesized in the same manner as in Example 1 and using [1-(benzoylamino)cyclohexyl]acetic acid.

LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Example 313

N-[(1-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-

1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)methyl]benzamide

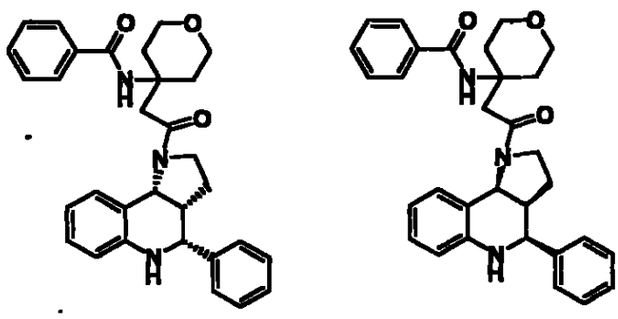


The title compound was synthesized in the same manner as in Example 1 and using 1-[(benzoylamino)methyl]cyclohexanecarboxylic acid.

LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Example 314

N-(4-{2-Oxo-2-[(3aR*,4R*,9bR*)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]ethyl}tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzamide

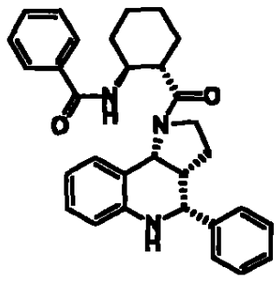
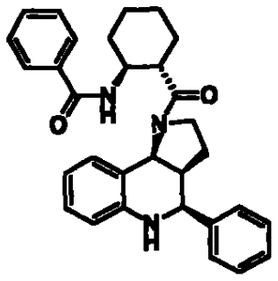


The title compound was synthesized in the same manner as in Example 1 and using [4-(benzoylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]acetic acid.

LC/MS (ESI) m/z: 496 (MH^+).

Example 315

N-((1S,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-Phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

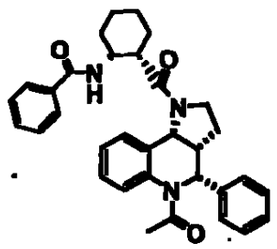
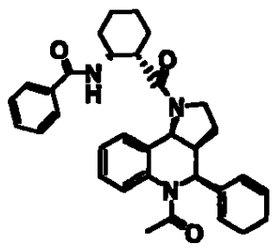



The title compound was synthesized in the same manner as in Example 1 and using (1S,2S)-2-(benzoylamino)cyclohexanecarboxylic acid.

LC/MS (ESI) m/z: 480 (MH^+).

Example 316

N-{(1R,2S)-2-[(3aR*,4R*,9bR*)-(5-Acetyl-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl]cyclohexyl}benzamide

The compound (130 mg, 0.27 mmol) of Example 1 and triethylamine (69 mg, 0.30 mmol) were dissolved in chloroform (2 ml), acetyl chloride (99 mg, 0.33 mmol) was added under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. and at 60°C for 2 hrs. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (150 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (3:1-0:1, v/v) to give the title compound (65 mg, 46%) as an amorphous form.

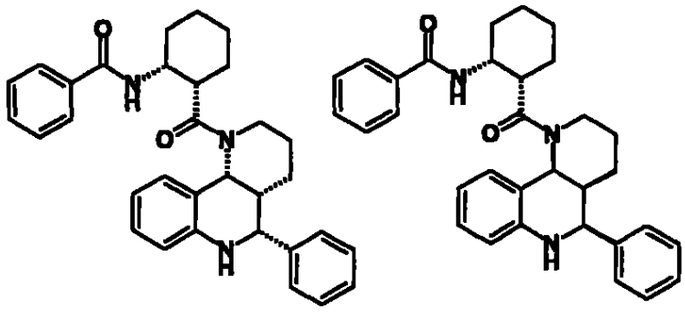
LC/MS (ESI) m/z: 522 (MH^+).

152

155

Example 317

N-((1R,2S)-2-{[(4aR*,5R*,10bR*)-5-Phenyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrob nzo[h]-1,6-naphthyridin-1(2H)-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

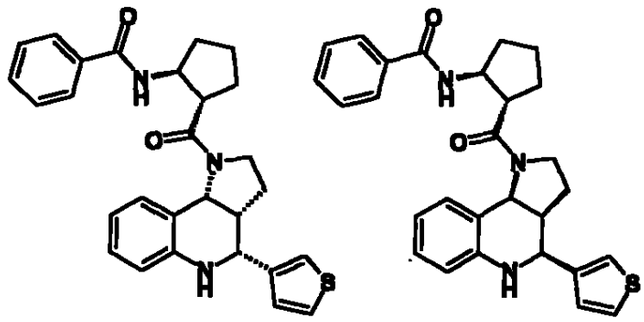


TFA (1 ml) was added to tert-butyl ((1R,2S)-2-{[(4aR*,5R*,10bR*)-5-phenyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[h]-1,6-naphthyridin-1(2H)-yl]carbonyl}cyclohexyl)carbamate (69 mg, 0.14 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 3 min. Ice was added to the reaction solution, and the mixture was basified with 8N aqueous sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. Th obtained residue was dissolved in dimethylacetamide (2 ml), benzoyl chloride (28 mg, 0.17 mmol) was added at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with 6% aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (10 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (7:1-3:1, v/v) to give the title compound (45 mg, 65%) as a colorless amorphous form.

LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Example 318

N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(3-Thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclopentyl)benzamide



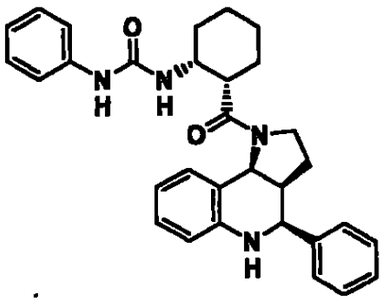
TFA (1 ml) was added to tert-butyl (3aR*,4R*,9bR*)-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate (178 mg, 0.5 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 3 min. Ice was added to the reaction solution, the mixture was basified with 8N aqueous sodium hydroxide solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved in tetrahydrofuran (3 ml), and (1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclopentanecarboxylic acid (117 mg, 0.5 mmol) and triethylamine (101 mg, 1.0 mmol) were added. DEPC (82 mg, 0.5 mmol) was added at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with 6% aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (30 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (5:1-2:1, v/v) to give the title compound (104 mg, 44%)

as a colorless powder.

LC/MS (ESI) m/z: 472 (MH^+).

Example 319

N-Phenyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea

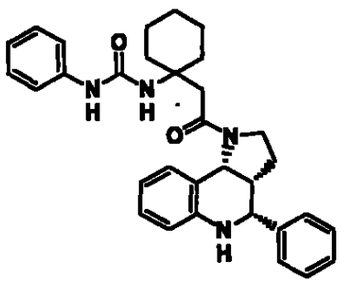


In the same manner as in Example 135 and using (1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexylamine dihydrochloride, the title compound was synthesized.

LC/MS (ESI) m/z: 495 (MH^+).

Example 320

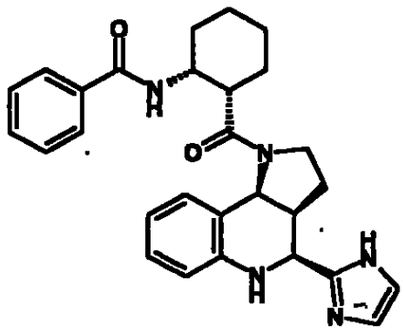
N-(1-{2-Oxo-2-[(3aR*,4R*,9bR*)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]ethyl}cyclohexyl)-N'-phenylurea



LC/MS (ESI) m/z: 509 (MH^+).

Example 321

N-((1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-(1H-Imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide

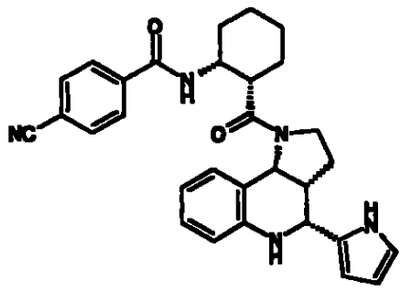


The title compound was synthesized in the same manner as in Examples 80 and 81 and using [2-((3aS,4S,9bS)-1-{[(1S,2R)-2-aminocyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl]methyl pivalate dihydrochloride.
LC/MS (ESI) m/z: 470 (MH^+).

The compounds of Example 322 and Example 323 were synthesized by amidation usnig benzyl 2-((3aR,4R,9bR)-1-{[(1S,2R)-2-aminocyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate and then removal of Cbz group in the same manner as in Example 64.

Example 322

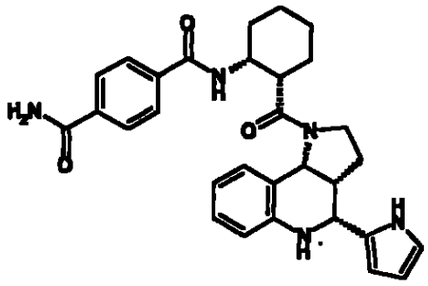
4-Cyano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-pyrrol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



LC/MS (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Example 323

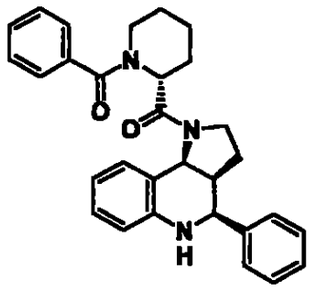
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Pyrr 1-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)terephthalamide



LC/MS (ESI) m/z: 512 (MH^+).

Example 324

(3aS,4S,9bS)-1-{[(2R)-1-Benzoylpiperidin-2-yl]carbonyl}-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline

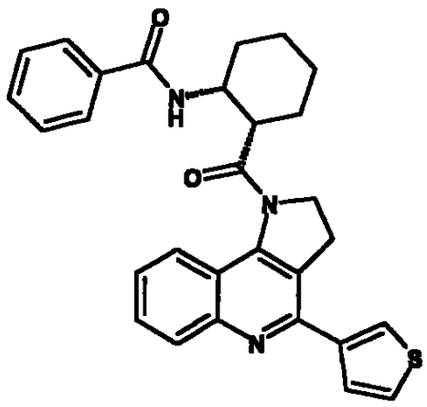


The title compound was synthesized in the same manner as in Example 75 and using (3aS,4S,9bS)-4-phenyl-1-[(2R)-piperidin-2-ylcarbonyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline dihydrochloride.

LC/MS (ESI) m/z: 466 (MH^+).

Example 325

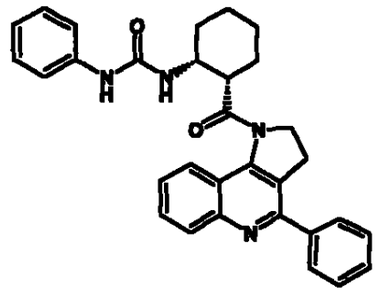
N-{(1R,2S)-2-{[4-(3-Thienyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



A mixture of N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide and N-((1R,2S)-2-{[(3aS*,4R*,9bS*)-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide (422 mg, 0.87 mmol) was dissolved in toluene (30 ml), manganese dioxide (7.6 g, 87 mmol) was added and the mixture was refluxed overnight. The reaction mixture was filtered through celite and washed with methanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (30 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (9:1-2:1, v/v). Crystallization from diisopropy ether gave the title compound (70 mg, 17%) as pale-brown crystals.
LC/MS (ESI) m/z: 482 (MH^+).

Example 326

N-Phenyl-N'-{(1R,2S)-2-[(4-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)carbonyl]cyclohexyl}urea



In the same manner as in Example 325 and using N-phenyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea, the title compound was synthesized.
LC/MS (ESI) m/z: 491 (MH^+).

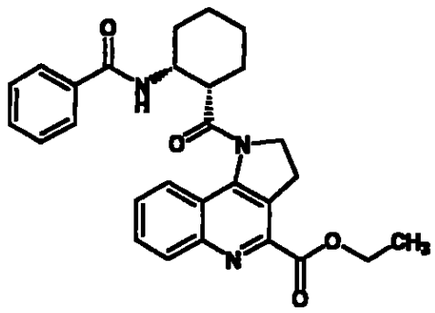
Example 327

Ethyl 1-{[(1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclohexyl]carbonyl}-

155

154

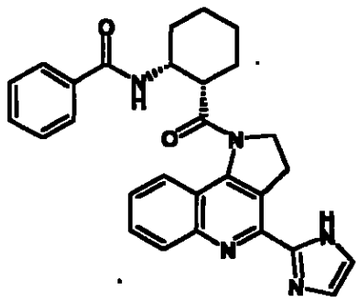
2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quin line-4-carboxylate



In the same manner as in Example 325 and using ethyl 1-{[(1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-4-carboxylate, the title compound was synthesized.
LC/MS (ESI) m/z: 472 (MH^+).

Example 328

N-((1R,2S)-2-{[4-(1H-Imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide



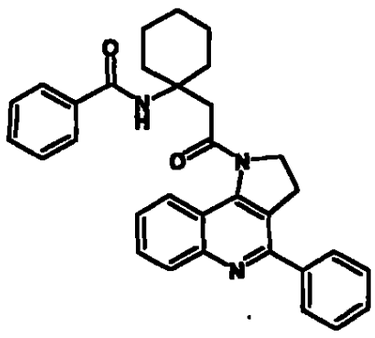
In the same manner as in Example 325, [2-((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[(1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl]methylpivalate was subjected to the oxidization reaction to synthesize [2-(1-{[(1S,2R)-2-(benzoylamino)cyclohexyl]carbonyl}-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl]methyl pivalate, and then the title compound was synthesized in

the same manner as in Example 81 by removing the pivaloyloxymethyl group.

LC/MS (ESI) m/z: 466 (MH^+).

Example 329

N-{1-[2-Oxo-2-(4-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl)ethyl]cyclohexyl}benzamide



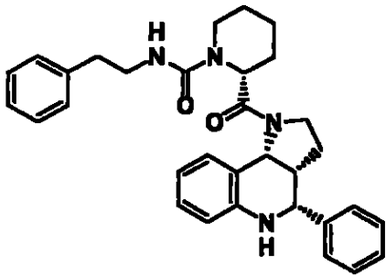
To a mixture of {1-[(anilinocarbonyl)amino]cyclohexyl}acetic acid (0.551 g, 2.11 mmol) and DMF (0.016 ml) in dichloromethane (20 ml) was added dropwise oxalyl chloride (0.275 ml, 3.17 mmol). After stirring for 1 hr, the solvent was evaporated to give the corresponding acid chloride as a powder. To a solution of 4-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline (0.346 g, 1.41 mmol) in toluene (10 ml) was added sodium hydride (60% in oil, 0.0676 g, 1.69 mmol), and the mixture was stirred for 30 min. A solution of the above-mentioned acid chloride in dichloromethane (10 ml) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr, and at 60°C for 16 hrs. After c oling to room temperature, water and ethyl acetate were added to the reaction mixture, and separated organic layer was washed with saturated brine and dried (over anhydrous $MgSO_4$). After concentration under reduced pressure, the obtained residue was subjected to column chromatography using silica gel, and eluted with hexane-ethyl acetate (9:1-2:3, v/v) t give the title

compound (0.17g, 25%) as a colorless amorphous form from the object fraction.

LC/MS (ESI) m/z: 490 (MH^+).

Example 330

(2R)-N-(2-Phenylethyl)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}piperidine-1-carboxamide

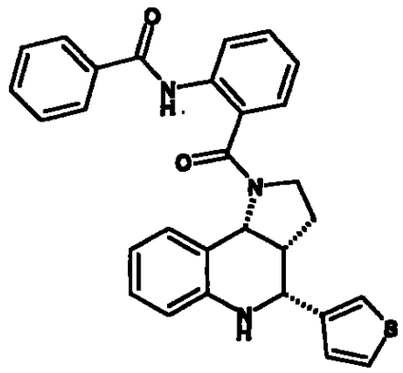


In the same manner as in Example 135 and using (3aS,4S,9bS)-4-phenyl-1-[(2R)-piperidin-2-ylcarbonyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline dihydrochloride and phenethylisocyanate, the title compound was synthesized.

LC/MS (ESI) m/z: 509 (MH^+).

Example 331

N-(2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(3-Thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}phenyl)benzamide



TFA (2 ml) was added to tert-butyl (3aR*,4R*,9bR*)-4-(3-thienyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-1-carboxylate (219 mg, 0.61 mmol), and the

mixture was stirred at room temperature for 3 min. Ice was added to the reaction solution, and the mixture was basified with 8N aqueous sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved in tetrahydrofuran (3 ml), 2-(benzoylamino)benzoic acid (162 mg, 0.67 mmol) and triethylamine (124 mg, 1.2 mmol) were added. DEPC (99 mg, 0.61 mmol) was added at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Water was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with 6% aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried (over anhydrous $MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography using silica gel (30 g), and eluted with hexane-ethyl acetate (9:1-3:1, v/v) to give the title compound (126 mg, 43%) as colorless crystals.

LC/MS (ESI) m/z: 480 (MH^+).

Formulation Example 1

(1) Compound of Example 1	10.0	g
(2) Lactose	70.0	g
(3) Cornstarch	50.0	g
(4) Soluble starch	7.0	g
(5) Magnesium stearate	3.0	g

The compound of Example 1 (10.0 g) and magnesium stearate (3.0 g) were granulated with an aqueous solution of soluble starch (70 ml, 7.0 g as soluble starch), dried and mixed with lactose (70.0 g) and cornstarch (50.0 g) (lactose, cornstarch, soluble starch and magnesium stearate are all products on the Japanese Pharmacopoeia 14th ed.). The mixture is compressed to

157
160

give tablets.

Experimental Example 1

Radio-ligand receptor binding inhibitory activity using membrane fraction of hNK2 receptor-expressing CHO cell

hNK2 receptor-expressing CHO cells (produced by EUROSCREEN) were cultured in HAM-F12 medium containing 400 μg/ml Geneticin, 100 U/mL penicillin, 100 μg/mL streptomycin and 10% inactivated serum. The medium was removed and adhered cells were washed with PBS, and PBS containing 5 mM EDTA was added to detach the cells from the flask. The cells were recovered by centrifugation, suspended in suspending buffer A (15 mM Tris-HCl (pH 7.5), 2 mM $MgCl_2$, 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA), disrupted by POLYTRON homogenizer (manufactured by KINEMATICA) and centrifuged at 800×g for 10 min. The supernatant was recovered and ultracentrifuged at 100000×g for 25 min. The precipitated fraction was suspended in suspending buffer B (7.5 mM Tris-HCl (pH 7.5), 12.5 mM $MgCl_2$, 0.3 mM EDTA, 1 mM, EDTA, 250 mM Sucrose) and cryopreserved (at -80°C) as a receptor specimen.

An assay buffer (50 μL, 50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 0.02% bovine serum albumin, 2 μg/mL chymostatin, 40 μg/mL bacitracin, 40 μg/mL APMSF, 3 mM $MnCl_2$) was added to a 96 well microassay plate. Thereto was added a 20 μg/mL membrane specimen suspended in the assay buffer (50 μL). An assay buffer (50 μL) containing 2% dimethyl sulfoxide was added to examine the total binding, 4 μM unlabeled NKA (produced by Peptide Institute, Inc.) solution (50 μL) diluted with an assay buffer containing 2% dimethyl sulfoxide was added to examine non-specific binding, and a test compound diluted with an assay buffer (50 μL, containing 2% dimethyl sulfoxide) was added to examine the binding inhibitory activity of the

test compound. Furthermore, 400 μM [^{125}I]-NKA (produced by Amersham Biosciences) solution (50 μL) was added to each well.

After reaction at 25°C for 30 min., the reaction was stopped by rapid filtration on a unifilter plate (GF/C) (manufactured by PerkinElmer) using a cell harvester (manufactured by PerkinElmer) and the cells were washed 5 times with 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) buffer containing 0.02% bovine serum albumin (250 μL). The GF/C filter plate was dried and 20 μL of MicroScinti-O (manufactured by PerkinElmer) was added and the radioactivity was measured in Topcount (manufactured by PerkinElmer). The GF/C filter plate, which had been immersed in 0.3% polyethyleneimine for one day, was used.

Specific binding is shown by the value obtained by subtracting non-specific binding from the total binding. The binding inhibitory activity of the test compound is shown by the ratio of the value obtained by subtracting the measured value associated with the addition of the test compound from the total binding, to the value of the specific binding.

The results are shown in Table 6.

Table 6

Example N.	hNK2 receptor binding inhibitory activity IC_{50} (nM)
1	<10
6	<10
7	<10
8	<10
9	<10
15	<10
16	<1
17	<10
18	<1
19	<10
20	<10

158

161

23	<10
25	<10
27	<10
28	<10
29	<10
51	<10
52	<10
53	<10
54	<1
56	<10
58	<10
59	<10
60	<1
61	<10
62	<1
63	<1
64	<1
66	<10
68	<10
75	<10
76	<10
78	<10
79	<10
81	<1
82	<10
83	<10
85	<10
86	<10
87	<10
89	<10
90	<1
91	<10
92	<10
93	<10
94	<10
95	<10
96	<10
97	<10
98	<1
99	<10
100	<10
101	<1
102	<10
103	<1
104	<1
105	<1
106	<10
107	<1
108	<10
109	<10

114	<10
116	<10
117	<10
119	<10
120	<10
127	<10
128	<10
129	<10
132	<10
133	<1
134	<1
135	<1
136	<10
137	<1
138	<1
139	<1
140	<10
141	<10
143	<10
144	<10
145	<10
146	<10
147	<10
148	<1
149	<10
150	<10
151	<10
152	<10
153	<1
154	<1
155	<10
156	<10
159	<10
160	<1
161	<10
162	<10
164	<1
166	<1
168	<10
170	<10
171	<10
172	<10
173	<10
175	<10
178	<10
180	<1
181	<1
182	<1
183	<1
184	<1

459

162

185	<10
186	<1
187	<1
188	<1
189	<1
190	<1
191	<1
192	<1
193	<1
194	<1
195	<1
196	<1
197	<1
198	<10
199	<10
200	<1
201	<1
202	<1
204	<1
205	<1
206	<1
208	<1
209	<1
210	<1
211	<10
212	<1
213	<1
215	<1
216	<10
217	<1
218	<1
219	<1
229	<1
232	<10
233	<10
234	<1
237	<1
238	<10
239	<1
241	<10
244	<10
245	<10
246	<10
247	<10
248	<1
249	<10
250	<1
252	<1
253	<10
254	<1

256	<1
258	<1
259	<10
261	<1
263	<10
264	<1
265	<1
266	<10
267	<10
268	<10
269	<1
270	<10
271	<10
272	<1
273	<1
274	<10
275	<1
276	<10
277	<1
278	<10
279	<1
280	<1
281	<1
282	<10
283	<1
284	<1
285	<1
286	<10
287	<10
288	<1
289	<10
290	<1
291	<1
293	<1
294	<1
295	<10
296	<1
297	<1
298	<1
299	<1
300	<1
301	<1
302	<1
303	<1
304	<1
305	<1
306	<10
307	<1
308	<1
309	<1

160

163

310	<1
312	<10
321	<10
322	<1
323	<1
326	<10

Experimental Example 2

Evaluation of antagonistic activity determined by intracellular calcium concentration using test compound, Neurokinin A and hNK2 receptor-expressing CHO cell

hNK2 receptor-expressing CHO cells were seeded on a 96 well plate at 3×10^4 cell/well and cultured for 24 hrs. Then the medium was aspirated and 20 mM HEPES (pH 7.4)-HBSS buffer (50 μL) was added. Thereto was added prepared 1×Reagent buffer (50 μL, FLIPR Calcium Assay Kit: Molecular Devices Corporation, Japan) and the mixture was reacted at 37°C for 1 hr. A test compound diluted with 20 mM HEPES (pH 7.4)-HBSS buffer (50 μL, containing 0.4% dimethyl sulfoxide) was added to examine antagonistic activity of the test compound. Thereafter, 20 nM Neurokinin A solution (50 μL) was added, and change in the intracellular calcium concentration were measured by FLIPR (Molecular Devices Corporation, Japan). As a result, the test compound inhibited increase in the intracellular calcium concentration due to Neurokinin A. The results are shown in Table 7.

Table 7. Assay of Antagonistic activity

Test compound	Inhibitory rate (%)	
	10 μM	1 μM
Compound of Example 1	97	45

Industrial Applicability

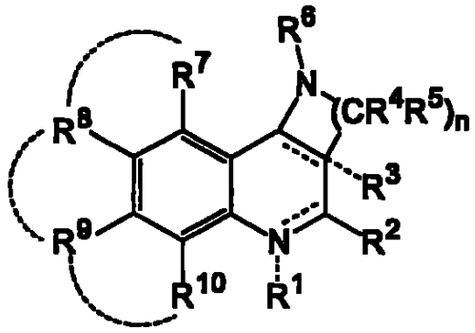
Since compound (I) of the present invention, a

salt thereof and a prodrug thereof have a NK2 receptor antagonistic action and has low toxicity, they are particularly useful as agents for the prophylaxis and/ r treatment of functional gastrointestinal diseases (e.g., irritable bowel syndrome, nonulcer dyspepsia and the like.

This application is based on a patent application No. 2004-134705 filed in Japan, the contents of which are all hereby incorporated by reference.

CLAIMS

1. A compound represented by the formula (I)



(I)

wherein

R^1 is (1) unsubstituted, (2) a hydrogen atom, (3) a hydrocarbon group optionally having substituent(s) or (4) acyl;

R^2 is (1) a hydrogen atom, (2) a hydrocarbon group optionally having substituent(s), (3) hydroxy optionally having a substituent, (4) amino optionally having substituent(s), (5) thiol optionally having a substituent, (6) a heterocyclic group optionally having substituent(s) or (7) acyl;

R^3 is (1) unsubstituted, (2) a hydrogen atom, (3) a hydrocarbon group optionally having substituent(s), (4) hydroxy optionally having a substituent, (5) amino optionally having substituent(s), (6) thiol optionally having a substituent or (7) acyl;

R^4 and R^5 are the same or different and each is (1) a hydrogen atom, (2) a hydrocarbon group optionally having substituent(s), (3) hydroxy optionally having a substituent, (4) amino optionally having substituent(s), (5) thiol optionally having a substituent or (6) acyl;

R^6 is (1) (cyclic group optionally having substituent(s))-carbonyl, (2) alkenylcarbonyl optionally having substituent(s), (3) alkylcarbonyl having substituent(s) selected from (i) cycloalkyl optionally

having substituent(s), (ii) amino optionally having substituent(s) and (iii) a heterocyclic group optionally having substituent(s) or (4) a heterocyclic group optionally having substituent(s);

R^7, R^8, R^9 and R^{10} are the same or different and each is (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) cyano, (4) nitro, (5) a hydrocarbon group optionally having substituent(s), (6) hydroxy optionally having a substituent, (7) amino optionally having substituent(s), (8) thiol optionally having a substituent, (9) a heterocyclic group optionally having substituent(s) or (10) acyl; or R^7 and R^8, R^8 and R^9, and R^9 and R^{10} may form a ring together with the adjacent carbon atoms;

n is an integer of 1 to 5;

--- represents unsubstituted or a single bond; and;

<u>---</u> represents a single bond or a double bond, or a salt thereof.

2. The compound of claim 1, wherein R^6 is (1) (cyclic group optionally having substituent(s))-carbonyl, (2) alkenylcarbonyl optionally having substituent(s), (3) alkylcarbonyl having substituent(s) selected from (i) cycloalkyl optionally having substituent(s) and (ii) amino optionally having substituent(s) or (4) a heterocyclic group optionally having substituent(s).

3. The compound of claim 1, wherein

R^1 is

(1) unsubstituted,

(2) a hydrogen atom,

(3) C_{1-6} alkyl,

(4) C_{7-12} aralkyl or

(5) C_{1-6} alkyl-carbonyl;

R^2 is

(1) a hydrogen atom,

(2) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') hydroxy, (2') C_{1-6} alkoxy, (3') C_{7-12} aralkyloxy, (4') mono- or di-C_{1-6} alkylamino, (5') N-C_{1-6} alkoxy-carbonyl-N-C_{1-6} alkylamino, (6') amino, (7') C_{1-6} alkyl-carbonylamino optionally having 1 to 3 halogens, (8') C_{7-12} aralkyloxy-carbonylamino and (9') C_{1-6} alkoxy-carbonylamino optionally having 1 to 3 halogens,

(3) C_{3-8} cycloalkyl,

(4) C_{6-10} aryl optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') halogen, (2') C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 halogens, (3') cyano, (4') C_{1-6} alkoxy-carbonyl and (5') C_{1-6} alkyl-thio,

(5) C_{1-6} alkoxy-carbonyl, or

(6) a 5- or 6-membered heterocyclic group optionally having substituent(s) selected from (1') hydroxy, (2') C_{1-6} alkyl optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyloxy, (3') C_{7-19} aralkyl optionally having C_{1-6} alkoxy, (4') C_{7-12} aralkyloxy, (5') C_{7-12} aralkyloxy-carbonyl, (6') mono-C_{1-6} alkyl-carbamoyl and (7') C_{1-6} alkoxy-carbonyl;

R^3 is

(1) unsubstituted,

(2) a hydrogen atom or

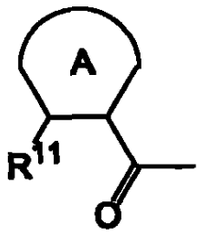
(3) C_{1-6} alkyl;

R^4 is a hydrogen atom;

R^5 is a hydrogen atom;

R^6 is

(1) a group represented by the formula



wherein ring A is cyclopentane, cyclohexane or

bicyclo[2.2.2]octane;

R^{11} is

(1') amino,

(2') C_{7-12} aralkylamino,

(3') C_{1-6} alkyl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") hydroxy, (3") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (4") mono- or di-C_{1-6} alkylamino optionally substituted by hydroxy, (5") morpholino, (6") C_{1-6} alkyl-carbonylamino, (7") carbamoylamino, (8") a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group, (9") C_{6-10} arylamino, (10")(5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-carbonylamino and (11") C_{1-6} alkoxy,

(4') C_{2-6} alkenyl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") C_{6-10} aryl optionally having substituent(s) selected from halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and halogeno-C_{1-6} alkyl and (2") a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group optionally having C_{1-6} alkyl,

(5') C_{3-8} cycloalkyl-carbonylamino,

(6') C_{6-10} aryl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") cyano, (3") C_{1-6} alkyl optionally having amino or C_{1-6} alkyl-carbonylamino, (4") halogeno-C_{1-6} alkyl, (5") hydroxy-C_{1-6} alkyl, (6") C_{1-6} alkoxy, (7") carboxy, (8") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (9") mono- or di-C_{1-6} alkylamino optionally having hydroxy or C_{1-6} alkoxy, (10") carbamoyl, (11") halogeno-C_{1-6} alkoxy, (12") C_{1-6} alkyl-carbonylamino, (13") aminosulfonyl, (14") C_{1-6} alkyl-sulfonyl and (15") a 5- or 6-membered heterocyclic group, or a fused ring group of benzene ring and 5- or 6-membered heterocycle, which may have substituent(s) selected from C_{1-6} alkyl and oxo,

(7') C_{7-12} aralkyl-carb nylamino,

(8') C_{1-6} alkoxy-carbonylamino,

(9') (5- or 6-membered heterocyclic group, or fused ring group of benzene ring and 5- or 6-membered heterocycle)-carbonylamino, which may have substituent(s) selected from (1") amino, (2") C_{1-6} alkyl, (3") halogeno-C_{1-6} alkyl, (4") C_{6-10} aryl, (5") oxo and (6") a 5- or 6-membered heterocyclic group optionally having C_{1-6} alkyl,

(10') C_{6-10} aryl-sulfonylamino,

(11') carbamoylcarbonylamino,

(12') 3-C_{1-6} alkyl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1") hydroxy, (2") carboxy, (3") C_{1-6} alkoxy, (4") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (5") C_{1-6} alkoxy-carbonylamino, (6") amino, (7") halogen, (8") carbamoyl, (9") C_{1-6} alkylsulfonyl, (10") a heterocyclic group optionally substituted by oxo and (11") C_{1-6} alkyl-carbonylamino,

(13') 3-C_{3-8} cycloalkyl-ureido,

(14') 3-C_{6-10} aryl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") cyano, (3") halogeno-C_{1-6} alkyl, (4") C_{1-6} alkyl, (5") C_{1-6} alkoxy, (6") methylenedioxy, (7") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (8") carbam yl and (9") a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group,

(15') 3-C_{1-6} alkyl-3-C_{6-10} aryl-ureido,

(16') 3-C_{7-12} aralkyl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1") halogen and (2") C_{1-6} alkoxy,

(17') 3-C_{1-6} alkoxy-ureido,

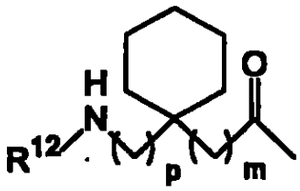
(18') 3-C_{6-10} arylsulfonyl-ureido,

(19') 3-(5- or 6-membered heterocyclic group, or fused ring group of benzene ring and 5- or 6-membered heterocycle)-ureido, which may have 5- or 6-membered heterocyclic group,

(20') piperidylureido optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyl, or

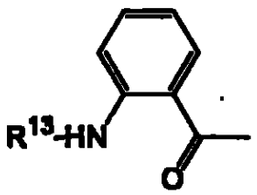
(21') phthalimide,

(2) a group represented by the formula



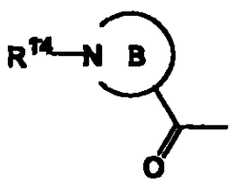
wherein R^{12} is (1') a hydrogen atom, (2') C_{6-10} aryl-carbonyl optionally having halogeno-C_{1-6} alkyl, (3') C_{7-12} aralkyl-oxycarbonyl or (4') C_{6-10} aryl-aminocarbonyl; m is 0 or 1; and p is 0 or 1,

(3) a group represented by the formula



wherein R^{13} is C_{6-10} aryl-carbonyl,

(4) a group represented by the formula



wherein ring B is a pyrrolidine ring or a piperidine ring, each optionally substituted by amino; R^{14} is (1') a hydrogen atom, (2') C_{7-12} aralkyl, (3') C_{1-6} alkyl-carbonyl, (4') C_{6-10} aryl-carbonyl, (5') C_{7-12} aralkyl-carbonyl, (6') C_{1-6} alkoxy-carbonyl or (7') C_{7-12} aralkyl-carbamoyl,

(5) C_{2-6} alkenyl-carbonyl optionally having substituent(s) selected from (1') carboxy, (2') C_{1-6} alkoxy-carbonyl and (3') C_{6-10} aryl-aminocarbonyl,

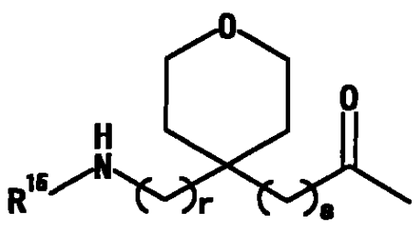
(6) C_{1-6} alkyl-carbonyl having substituent(s) selected from (1') amino, (2') C_{6-10} aryl-carbonylamino, (3') C_{1-6} alkoxy-carbonylamino and (4') a 5- or 6-membered heterocyclic group, or a fused ring gr up of benzene ring and 5- or 6-membered heterocycle, each opti nally

substituted by oxo,

(7) 1,2,3,4-tetrahydronaphthylcarbonyl,

(8) pyrrolidinyl having C_{7-12} aralkyl, or

(9) a group represented by the formula



wherein R^{15} is C_{6-10} aryl-carbonyl; r is 0 or 1; and s is 0 or 1;

R^7 is a hydrogen atom;

R^8 is (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) cyano, (4) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 halogens, (5) C_{6-10} aryl-carbonyl, (6) C_{1-6} alkoxy, (7) C_{6-10} aryloxy or (8) sulfamoyl;

R^9 is (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) cyano, (4) C_{1-6} alkyl or (5) C_{1-6} alkoxy;

R^{10} is (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) C_{1-6} alkyl or (4) C_{1-6} alkoxy; and

n is 2 or 3.

4. The compound of claim 1 or 2, wherein

R^1 is

(1) unsubstituted,

(2) a hydrogen atom,

(3) C_{1-6} alkyl or

(4) C_{1-6} alkyl-carbonyl;

R^2 is

(1) a hydrogen atom,

(2) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') hydroxy, (2') C_{1-6} alkoxy, (3') C_{7-12} aralkyloxy, (4') mono-C_{1-6} alkylamino and (5') N-C_{1-6}

alkoxy-carbonyl-N-C_{1-6} alkylamino,

(3) C_{3-8} cycloalkyl,

(4) C_{6-10} aryl optionally having 1 to 3 substituents selected from (1') halogen, (2') C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 halogens, (3') cyano and (4') C_{1-6} alkoxy-carbonyl, or

(5) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group optionally having substituent(s) selected from (1') hydroxy, (2') C_{1-6} alkyl optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyloxy, (3') C_{7-12} aralkyl optionally having C_{1-6} alkoxy and (4') C_{7-12} aralkyloxy;

R^3 is

(1) unsubstituted,

(2) a hydrogen atom or

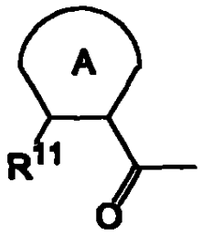
(3) C_{1-6} alkyl;

R^4 is a hydrogen atom;

R^5 is a hydrogen atom;

R^6 is

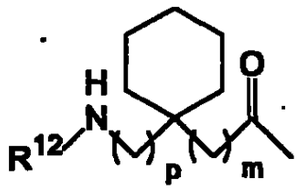
(1) a group represented by the formula



wherein ring A is cyclopentane, cyclohexane or bicyclo[2.2.2]octane; R^{11} is (1') amino, (2') C_{7-12} aralkylamino, (3') C_{1-6} alkyl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") hydroxy, (3") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (4") di-C_{1-6} alkylamino and (5") morpholino, (4') C_{3-8} cycloalkyl-carbonylamino, (5') C_{6-10} aryl-carbonylamino optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") cyano, (3") C_{1-6} alkyl, (4") halogeno-C_{1-6} alkyl, (5") hydroxy-C_{1-6} alkyl, (6") C_{1-6} alkoxy, (7") carboxy and

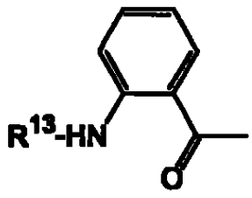
(8″) C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (6′) C_{7-12} aralkyl-carbonylamino, (7′) C_{1-6} alkoxy-carbonylamino, (8′) (5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-carbonylamino, (9′) piperidinocarbonylamino, (10′) C_{6-10} aryl-sulfonylamin , (11′) 3-C_{1-6} alkyl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1″) hydroxy, (2″) carboxy, (3″) C_{1-6} alkoxy and (4″) C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (12′) 3-C_{3-8} cycloalkyl-ureido, (13′) 3-C_{6-10} aryl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1″) halogen, (2″) cyano, (3″) halogeno-C_{1-6} alkyl, (4″) C_{1-6} alkyl, (5″) C_{1-6} alkoxy and (6″) methylenedioxy, (14′) 3-C_{7-12} aralkyl-ureido optionally having substituent(s) selected from (1″) halogen and (2″) C_{1-6} alkoxy, (15′) 3-(5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-ureido, (16′) piperidinoureido optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyl or (17′) phthalimide,

(2) a group represented by the formula



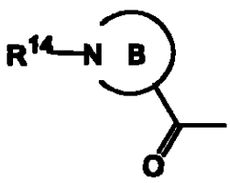
wherein R^{12} is (1′) a hydrogen atom, (2′) C_{6-10} aryl-carbonyl optionally having halogeno-C_{1-6} alkyl or (3′) C_{7-12} aralkyl-oxycarbonyl; m is 0 or 1; and p is 0 or 1,

(3) a group represented by the formula



wherein R^{13} is C_{6-10} aryl-carbonyl,

(4) a group represented by the formula



wherein ring B is a pyrrolidine ring or a piperidine ring; R^{14} is (1') a hydrogen atom, (2') C_{7-12} aralkyl, (3') C_{1-6} alkyl-carbonyl, (4') C_{6-10} aryl-carbonyl, (5') C_{7-12} aralkyl-carbonyl or (6') C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (5) C_{2-6} alkenyl-carbonyl optionally having substituent(s) selected from (1') carboxy, (2') C_{1-6} alkoxy-carbonyl and (3') C_{6-10} aryl-aminocarbonyl, (6) C_{1-6} alkyl-carbonyl having substituent(s) selected from (1') amino, (2') C_{6-10} aryl-carbonylamino and (3') C_{1-6} alkoxy-carbonylamino, (7) 1,2,3,4-tetrahydronaphthylcarbonyl or (8) pyrrolidinyl having C_{7-12} aralkyl;
R^7 is a hydrogen atom;
R^8 is (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) cyano, (4) C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 halogens, (5) C_{6-10} aryl-carbonyl, (6) C_{1-6} alkoxy or (7) C_{6-10} aryloxy;
R^9 is (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) cyano, (4) C_{1-6} alkyl or (5) C_{1-6} alkoxy;
R^{10} is (1) a hydrogen atom, (2) halogen, (3) C_{1-6} alkyl or (4) C_{1-6} alkoxy; and
n is 2 or 3.

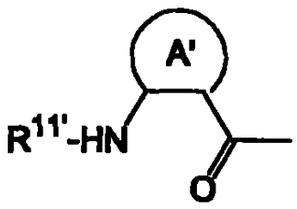
5. The compound of claim 1 or 2, wherein R^1 is a hydrogen atom.

6. The compound of claim 1 or 2, wherein R^2 is (1) C_{1-6} alkyl optionally having substituent(s) selected from (1') C_{1-6} alkoxy and (2') m no-C_{1-6} alkylamino, (2) C_{3-8} cycloalkyl, (3) C_{6-10} aryl optionally having halogen r (4) a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group

optionally having C_{1-6} alkyl.

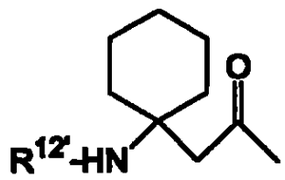
7. The compound of claim 1 or 2, wherein R^3 is (1) a hydrogen atom or (2) C_{1-6} alkyl.

8. The compound of claim 1 or 2, wherein R^6 is (1) a group represented by the formula



wherein ring A' is cyclohexane or bicyclo[2.2.2]octane, $R^{11'}$ is (1') C_{1-6} alkyl-carbonyl optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") hydroxy, (3") C_{1-6} alkoxy-carbonyl and (4") morpholino, (2') C_{6-10} aryl-carbonyl optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") cyano, (3") C_{1-6} alkyl, (4") halogeno-C_{1-6} alkyl, (5") hydroxy-C_{1-6} alkyl, (6") C_{1-6} alkoxy and (7") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (3') C_{7-12} aralkyl-carbonyl, (4') (5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-carbonyl, (5') C_{1-6} alkyl-aminocarbonyl optionally having substituent(s) selected from (1") hydroxy, (2") C_{1-6} alkoxy and (3") C_{1-6} alkoxy-carbonyl, (6') C_{3-8} cycloalkyl-aminocarbonyl, (7') C_{6-10} aryl-aminocarbonyl optionally having substituent(s) selected from (1") halogen, (2") cyano, (3") halogeno-C_{1-6} alkyl, (4") C_{1-6} alkyl, (5") C_{1-6} alkoxy and (6") methylenedioxy, (8') C_{7-12} aralkyl-aminocarbonyl optionally having substituent(s) selected from (1") halogen and (2") C_{1-6} alkoxy, (9') (5- or 6-membered aromatic heterocyclic group)-aminocarbonyl or (10') piperidinoaminocarbonyl optionally having C_{1-6} alkyl-carbonyl, or

(2) a group represented by the formula



wherein $R^{12'}$ is C_{6-10} aryl-carbonyl.

9. The compound of claim 1 or 2, wherein R^8 is a hydrogen atom or halogen.

10. The compound of claim 1 or 2, wherein R^9 is a hydrogen atom or halogen.

11. The compound of claim 1 or 2, wherein R^{10} is a hydrogen atom or halogen.

12. The compound of claim 1 or 2, wherein n is 2.

13. N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide,
N-phenyl-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-phenyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)urea,
2-methyl-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-benzimidazole-5-carboxamide,
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(methoxymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-1H-1,2,3-benzotriazole-5-carboxamide,
4-(1H-imidazol-2-yl)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(meth xymethyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide,
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(meth xymethyl)-

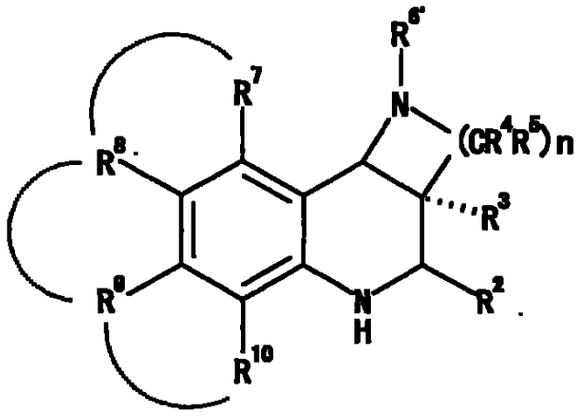
167

190

2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)-N'-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]urea or

4-cyano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-pyrrolo[3,2-c]quinolin-1-yl]carbonyl}cyclohexyl)benzamide.

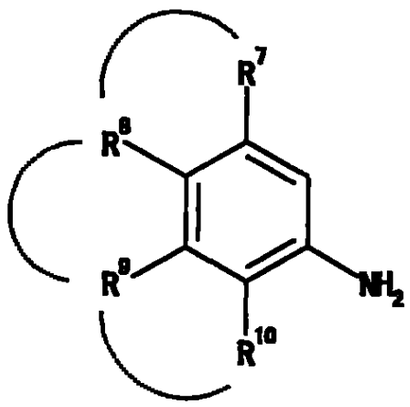
14. A production method of a compound represented by the formula (Ic)



(Ic)

wherein $R^{6'}$ is (1) (cyclic group optionally having substituent(s))-carbonyl, (2) alkenylcarbonyl optionally having substituent(s) or (3) alkylcarbonyl having substituent(s) selected from (i) cycloalkyl optionally having substituent(s) and (ii) amino optionally having substituent(s), and other symbols are as defined in claim 1, or a salt thereof, which comprises

[1] subjecting a compound represented by the formula (II)



(II)

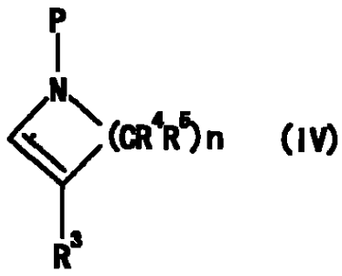
wherein each symbol is as defined in claim 1, or a salt thereof,

a compound represented by the formula (III)

R^2-CHO (III)

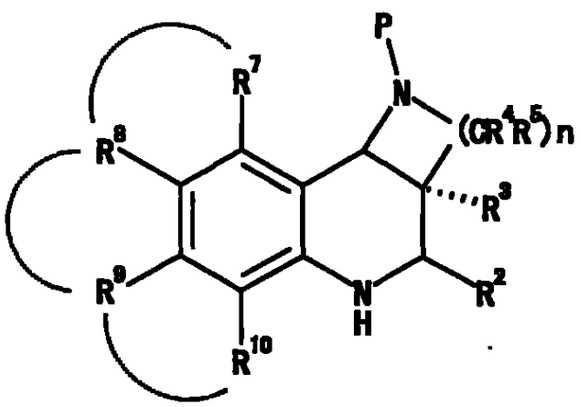
wherein R^2 is as defined in claim 1, or a salt thereof, and

a compound represented by the formula (IV)



(IV)

wherein P is a protecting group, and other symbols are as defined in claim 1, or a salt thereof to a condensation reaction to give a compound represented by the formula (Ia)

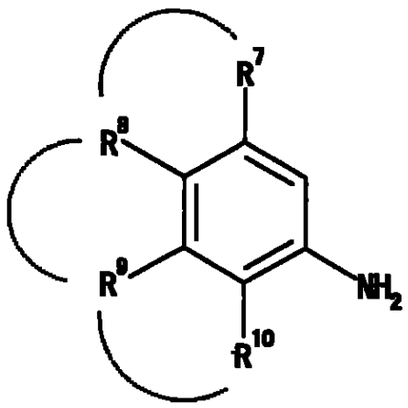


(Ia)

wherein each symbol is as defined ab ve, r a salt

thereof, and then eliminating the protecting group P, or

[2] subjecting a compound represented by the formula (II)



(II)

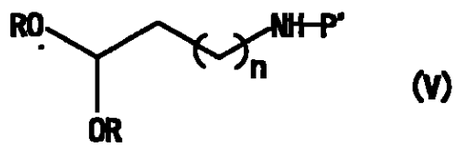
wherein each symbol is as defined above, or a salt thereof,

a compound represented by the formula (III)

R^2-CHO (III)

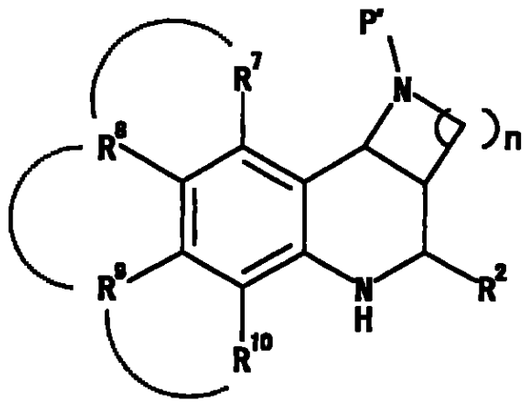
wherein R^2 is as defined above, or a salt thereof, and

a compound represented by the formula (V)



(V)

wherein Rs are the same or different and each is C_{1-6} alkyl, P' is a protecting group, and n is as defined in claim 1, or a salt thereof to a condensation reaction to give a compound represented by the formula (Ib)

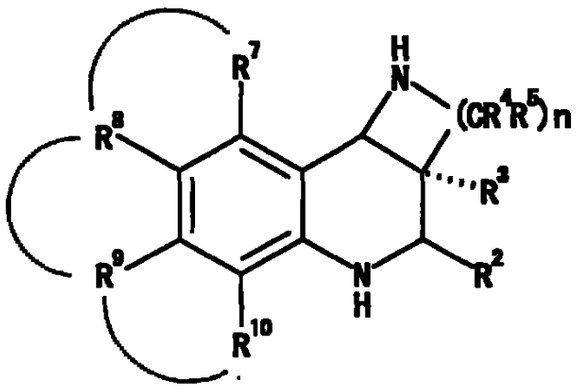


(Ib)

wherein each symbol is as defined above, or a salt thereof, and then eliminating the protecting group P',

and

reacting a compound represented by the formula (VI)



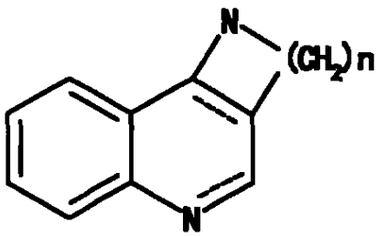
(VI)

wherein each symbol is as defined above, or a salt thereof, which is obtained in the above [1] or [2], with a compound represented by the formula (VII)

$R^{6'}$-OH (VII)

wherein $R^{6'}$ is as defined above, or a salt thereof.

15. A NK2 receptor antagonist comprising a compound having a partial structure represented by the formula



wherein n is an integer of 1 to 5; and

--- represents a single bond or a double bond, or a salt thereof.

16. A prodrug of the compound of claim 1 or 2.

17. A pharmaceutical agent comprising the compound of claim 1 or 2, or a prodrug thereof.

18. The pharmaceutical agent of claim 17, which is a NK2 receptor antag nist.

19. The pharmaceutical agent of claim 17, which is an agent for the prophylaxis or treatment of functional gastrointestinal diseases.

20. The pharmaceutical agent of claim 17, which is an agent for the prophylaxis or treatment of irritable bowel syndrome or nonulcer dyspepsia.

21. A method of antagonizing a NK2 receptor, which comprises administering an effective amount of the compound of claim 1 or 2, or a prodrug thereof to a mammal.

22. A method of preventing or treating functional gastrointestinal diseases, which comprises administering an effective amount of the compound of claim 1 or 2, or a prodrug thereof to a mammal.

23. Use of the compound of claim 1 or 2, or a prodrug thereof for the production of a NK2 receptor-antagonist.

24. Use of the compound of claim 1 or 2, or a prodrug thereof for the production of an agent for the prophylaxis or treatment of functional gastrointestinal diseases.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CONFORME AL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

PCT

(43) Fecha de Publicación Internacional
10 de Noviembre de 2005 (10.11.2005)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/105802 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 471/04, A61K 31/4745 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00), 471/04, 221/00, 221/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/JP2005/008558

(22) Fecha de Presentación Internacional:
28 de Abril de 2005 (28.04.2005)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

30) Fecha de Prioridad:
2004-134705 28 de Abril de 2004 (28.04.2004) JP

(71) Solicitante: *(para todos los Estados designados excepto US)*: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes *(únicamente para US)*: KAJINO, Masahiro [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Juschonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). HIRD, Nicholas, William [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Juschonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). TARUI, Naoki [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Juschonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). BANNO, Hiroshi [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Juschonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). KAWANO, Yasuhito [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Juschonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). INATOMI, Nobuhiro [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Juschonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).

(74) Agente: TAKASHIMA, Hajime; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410044 (JP).

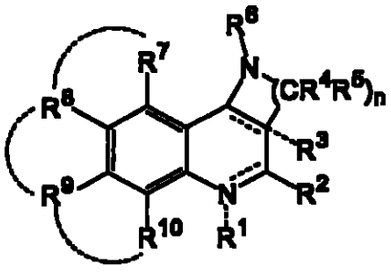
(81) Estados Designados: *(a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados: *(a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada
— *con reporte de búsqueda internacional*

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaciones" que aparecen al principio de cada ejemplar regular de la gaceta del PCT.

(54) Título: DERIVADO DE QUINOLINA FUSIONADA Y USO DEL MISMO



(I)

(57) Resumen: La presente invención se dirige en la provisión de un derivado de quinolina que tiene una acción antagonista del receptor de neuroquinina 2 (NK2) y se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I) en donde R^1 es un átomo de hidrógeno y similares; R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s) y similares. R^3 es no sustituido (es decir, está ausente), un átomo de hidrógeno y similares; R^4 y R^5 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s) y similares; R^6 es (un grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s))-carbonilo y similares; R^7, R^8, R^9 y R^{10} son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, halógeno y similares; o R^7 y R^8, R^8 y R^9 y R^9 y R^{10} pueden formar un anillo junto con los átomos de carbono adyacentes; n es un número entero de 1 a 5; — representa no sustituido (es decir, ausente) o un enlace individual; y = representa un enlace individual o un enlace doble o una sal del mismo y similares.

DERIVADO DE QUINOLINA FUSIONADA Y USO DEL MISMO

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso de quinolina fusionada que tiene una acción antagonista, superior de receptor de taquiquinina, un método de producción del mismo, una composición farmacéutica que comprende el compuesto, el uso del compuesto para un agente farmacéutico y similares.

Antecedentes de la Invención

La taquiquinina es un término genérico de un grupo de neuropéptidos y en los mamíferos se conoce la sustancia P (más adelante SP), neuroquinina A (más adelantes abreviada como NKA) y neuroquinina B (más adelante abreviada como NKB). Se sabe que estos péptidos se enlazan con receptores (neuroquinina 1, neuroquinina 2, neuroquinina 3, más adelante abreviadas como NK1, NK2, NK3, respectivamente) de los mismos que están presentes in vivo para ejercer varias actividades biológicas.

Particularmente, se considera que el antagonista del receptor de NK2 es útil para la profilaxis o tratamiento de una patología dependiente de neuroquinina A y se considera que son útiles para la profilaxis o tratamiento de enfermedades tales como enfermedades pulmonares

(particularmente, broncoespasmo debido al asma, tos, enfermedades pulmonares, obstructivas, crónicas y anafilaxis pulmonar), enfermedades del tracto gastrointestinal (particularmente, enteroespasmo, síndrome de intestino irritable, enfermedades de intestino inflamatorio, dispepsia no ulcerativa, reflujo esofágico y trastornos del tracto GI), enfermedades del sistema nerviosos central (por ejemplo, melancolía, ansiedad), enfermedades urinarias (por ejemplo, disuria), enfermedades analgésicas (por ejemplo, dolor neurótico, dolor asociado con enfermedades inflamatorias tales como reumatismo y similares) (Expert Opin. Ther. Targets, (2003) volumen 7(3), página 343).

Por lo tanto, los antagonistas peptídicos, selectivos para el receptor de NK2 han sido conocidos (Br. J. Pharmacol., 1990, 100, 588-592 y WO 97/31941). Sin embargo, estos antagonistas de NK2 peptídicos, conocidos muestran una actividad débil y metabólicamente inestable y, por lo tanto, es difícil utilizarlos como un agente profiláctico o terapéutico, práctico.

Como el antagonista del receptor de NK2 no peptídico, selectivo se conocen el SR 48968 (Brit. J. Pharmacol. (1992), vol. 105, p. 77), GR-159897 (Bioorg. Med. Chem. Lett. (1994), vol. 4, p. 1951), CP 96345 (Science, 1991, vol. 251, p. 435), RP 67580 (Proc. Nat. Acad. Sci. 1991, vol. 88, p. 10208), ZD 7944 (Abstracts of Papers, Part

1, 214th National Meeting of the American Chemical Society, Las Vegas, NV, 7-11 de Septiembre de 1997. MEDI 264), WO 02/38547, WO 02/38548, WO 02/083663, WO 02/083664 y similares.

Además, como un derivado de quinolina fusionado con un heterociclo que contiene nitrógeno, se conocen los compuestos descritos en J. Org. Chem., 2000, 65, 655-666; J. Org. Chem., 2003, 68, 442-451; Org. Lett., 2001, 3, 2189-2191; Org. Lett., 2001, 3, 4217-4220; Tetrahedron 57, 2001, 5615-5624; Tetrahedron Letters 40, 1999, 1215-1218; Tetrahedron Letters 40, 1999, 3339-3342; Heterocycles, 2004, 63, 1685-1712; patente norteamericana No. 5,288,725 y similares.

Breve Descripción de la Invención

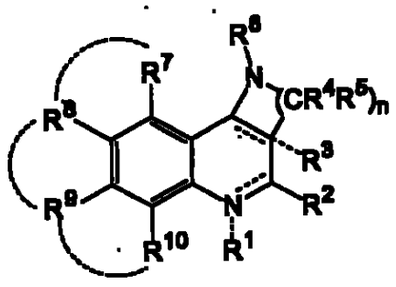
En la actualidad, un compuesto que tiene una potente acción antagonista del receptor de NK2, el cual es seguro y tiene una duración superior (por ejemplo, capacidad de absorción, metabolismo, cinética in vivo), como un agente terapéutico para las diversas enfermedades mencionadas anteriormente que se considera que son causadas por la hiperestimulación del receptor de NK2, no ha sido descubierto. De esta manera, se ha deseado el desarrollo de un compuesto que tenga una estructura química, novedosa que sea diferente de aquella de los antagonistas de receptores de NK2 conocidos y que sea completamente satisfactorio como

fármaco para la profilaxis o tratamiento de esta patología, así como también una composición farmacéutica que contenga el compuesto como ingrediente activo.

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

Por consiguiente, la presente invención se refiere a los siguientes compuestos [1]-[24] y similares.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I) (que es abreviado algunas veces más adelante como el compuesto (I).)



(I)

en donde

R^1 es (1) no sustituido (es decir, está ausente), (2) un átomo de hidrógeno, (3) un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (4) acilo;

175
178

R^2 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (3) hidroxi que tiene opcionalmente un sustituyente, (4) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s), (5) tiol que tiene opcionalmente un sustituyente, (6) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (7) acilo;

R^3 es (1) no sustituido (es decir, está ausente), (2) un átomo de hidrógeno, (3) un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (4) hidroxi que tiene opcionalmente un sustituyente, (5) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s), (6) tiol que tiene opcionalmente un sustituyente o (7) acilo;

R^4 y R^5 son los mismos o diferentes y cada uno es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (3) hidroxi que tiene opcionalmente un sustituyente, (4) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s), (5) tiol que tiene opcionalmente un sustituyente o (6) acilo;

R^6 es (1) (un grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s))-carbonilo, (2) alquenilcarbonilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (3) alquilcarbonilo que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) y (iii) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (4) un grupo

heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s);

R^7, R^8, R^9 y R^{10} son los mismos o diferentes y cada uno es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) nitro, (5) un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (6) hidroxi que tiene opcionalmente un sustituyente, (7) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s), (8) tiol que tiene opcionalmente un sustituyente, (9) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (10) acilo; o R^7 y R^8, R^8 y R^9 y R^9 y R^{10} pueden formar un anillo junto con los átomos de carbono adyacentes;

n es un número entero de 1 a 5;

--- representa no sustituido (es decir, ausente) o un enlace individual; y

<u>---</u> representa un enlace individual o un enlace doble, o una sal del mismo.

[2] El compuesto del artículo [1] mencionado anteriormente, en donde R^6 es (1) (un grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s))-carbonilo, (2) alquenilcarbonilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (3) alquilcarbonilo que tiene sustituyente(s) seleccionados de (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s) y (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (4) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s).

[3] El compuesto del artículo [1] mencionado anteriormente,

177
180

en donde

R^1 es

(1) no sustituido,

(2) un átomo de hidrógeno;

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(4) aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono o

(5) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') hidroxi, (2') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquiloxi de 7 a 12 átomos de carbono, (4') mono- o di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (5') N-alcoxi C_1-C_6-carbonil-N-alquilamino C_1-C_6, (6') amino, (7') alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (8') aralquiloxi-carbonilamino de 7 a 12 átomos de carbono y (9') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno,

(3) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,

(4) arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') halógeno, (2') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (3') ciano, (4') alcoxi-carbonilo

de 1 a 6 átomos de carbono y (5') alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono,

(5) alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, o

(6) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionados de (1') hidroxi, (2') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente alquil-carboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquilo de 7 a 19 átomos de carbono que tiene opcionalmente alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (4') aralquiloxi de 7 a 12 átomos de carbono, (5') aralquiloxi-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono, (6') mono-alquil-carbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono y (7') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^3 es

(1) no sustituido,

(2) un átomo de hidrógeno o

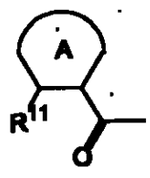
(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 es un átomo de hidrógeno;

R^6 es

(1) un grupo representado por la fórmula



en donde el anillo A es ciclopentano, ciclohexano o

biciclo[2.2.2]octano;

R^{11} es

(1') amino,

(2') aralquilamino de 7 a 12 átomos de carbono,

(3') alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") hidroxi, (3") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") mono- o di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente por hidroxi, (5") morfolino, (6") alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (7") carbamoilamino, (8") un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros, (9") arilamino de 6 a 10 átomos de carbono, (10") (un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-carbonilamino y (11") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(4') alquenil-carbonilamino de 2 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y (2") un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(5') cicloalquil-carbonilamino de 3 a 8 átomos de carbono,

(6') aril-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1")

halógeno, (2″) ciano, (3″) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente amino o alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (4″) halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5″) hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6″) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (7″) carboxi, (8″) alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (9″) mono- o di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente hidroxi o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (10″) carbamoilo, (11″) halógeno-alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (12″) alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (13″) aminosulfonilo, (14″) alquil-sulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (15″) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo de anillo fusionado del anillo de benceno y un heterociclo de 5 o 6 miembros, el cual puede tener sustituyente(s) seleccionado(s) de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y oxo,

(7′) aralquil-carbonilamino de 7 a 12 átomos de carbono,

(8′) alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

(9′) (un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un grupo de anillo fusionado del anillo de benceno y un heterociclo de 5 o 6 miembros)-carbonilamino, el cual puede tener sustituyente(s) seleccionado(s) de (1″) amino, (2″) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (3″) halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4″) arilo de 6 a 10 átomos de carbono, (5″) oxo y (6″) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que

tiene opcionalmente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(10') aril-sulfonilamino de 6 a 10 átomos de carbono,

(11') carbamoilcarbonilamino,

(12') 3-alquil-ureido de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") hidroxi, (2") carboxi, (3") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (4") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (6") amino, (7") halógeno, (8") carbamoilo, (9") alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (10") un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente por oxo y (11") alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

(13') 3-cicloalquil-ureido de 3 a 8 átomos de carbono,

(14') 3-aril-ureido de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (6") metilendioxi, (7") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (8") carbamoilo y (9") un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros,

(15') 3-alquil C_1-C_6-3-aril-ureido C_6-C_{10},

(16') 3-aralquil-ureido de 7 a 12 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno y (2") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

182
185

(17') 3-alcoxi-ureido de 1 a 6 átomos de carbono,

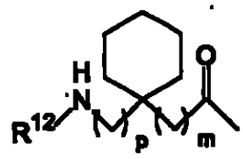
(18') 3-arilsulfonil-ureido de 6 a 10 átomos de carbono,

(19') 3-(un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo de anillo fusionado del anillo de benceno y un heterociclo de 5 o 6 miembros)-ureido, el cual puede tener un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,

(20') piperidilureido que tiene opcionalmente un grupo alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o

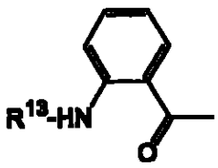
(21') ftalimida,

(2) un grupo representado por la fórmula



en donde R^{12} es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquil-oxicarbonilo de 7 a 12 átomos de carbono o (4') aril-aminocarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono; m es 0 o 1; y p es 0 o 1,

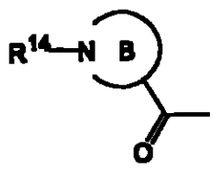
(3) un grupo representado por la fórmula



en donde R^{13} es aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(4) un grupo representado por la fórmula

183
186



en donde el anillo B es un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina, cada uno sustituido opcionalmente por amino;

R^{14} es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono, (3') alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4') aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, (5') aralquil-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono, (6') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o (7') aralquil-carbamoilo de 7 a 12 átomos de carbono,

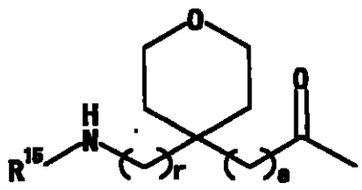
(5) alquenil-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') carboxi, (2') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (3') aril-aminocarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(6) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') amino, (2') aril-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono, (3') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono y (4') un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo de anillo fusionado del anillo de benceno y un heterociclo de 5 o 6 miembros, cada uno sustituido opcionalmente por oxo,

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

(8) pirrolidinilo que tiene un grupo aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono, o

(9) un grupo representado por la fórmula



en donde R^{15} es aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono; r es 0 o 1; y s es 0 o 1;

R^7 es un átomo de hidrógeno;

R^8 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (5) aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, (6) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (7) ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono u (8) sulfamoilo;

R^9 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o (5) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{10} es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o

(4) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; y

n es 2 o 3.

[4] El compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente, en donde

R^1 es

(1) no sustituido,

(2) un átomo de hidrógeno,

185
188

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o

(4) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') hidroxi, (2') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquiloxi de 7 a 12 átomos de carbono, (4') mono-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono y (5') N-alcoxi C_1-C_6-carbonil-N-alquilamino C_1-C_6,

(3) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,

(4) arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') halógeno, (2') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (3') ciano y (4') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, o

(5) un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') hidroxi, (2') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente alquil-carboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono que tiene opcionalmente un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (4') aralquiloxi de 7 a 12 átomos de carbono;

R^3 es

(1) no sustituido,

(2) un átomo de hidrógeno o

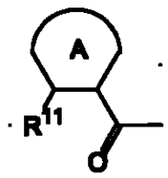
(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 es un átomo de hidrógeno;

R^6 es

(1) un grupo representado por la fórmula

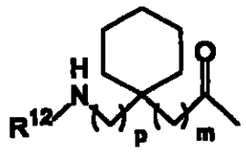


en donde el anillo A es ciclopentano, ciclohexano o biciclo[2.2.2]octano; R^{11} es (1') amino, (2') aralquilamino de 7 a 12 átomos de carbono, (3') alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") hidroxi, (3") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono y (5") morfolino, (4') cicloalquil-carbonilamino de 3 a 8 átomos de carbono, (5') aril-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (7") carboxi y (8") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6') aralquil-carbonilamino de 7 a 12 átomos de carbono, (7') alcoxi-

187
190

carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (8') (un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-carbonilamino, (9') piperidinocarbonilamino, (10') aril-sulfonilamino de 6 a 10 átomos de carbono, (11') 3-alquil-ureido de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") hidroxi, (2") carboxi, (3") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (4") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (12') 3-cicloalquil-ureido de 3 a 8 átomos de carbono, (13') 3-aril-ureido de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (6") metilendioxi, (14') 3-aralquil-ureido de 7 a 12 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno y (2") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (15') 3-(un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-ureido, (16') piperidinoureido que tiene opcionalmente un grupo alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o (17') ftalimida,

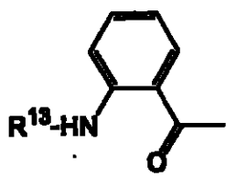
(2) un grupo representado por la fórmula



en donde R^{12} es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril-

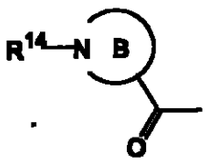
carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o (3') aralquil-oxicarbonilo de 7 a 12 átomos de carbono; m es 0 o 1 y p es 0 o 1,

(3) un grupo representado por la fórmula



en donde R^{13} es aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(4) un grupo representado por la fórmula



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

(5) alquenil-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') carboxi, (2') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (3') aril-aminocarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(6) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene

sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') amino, (2') aril-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono y (3') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

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

(8) pirrolidinilo que tiene un grupo aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono;

R^7 es un átomo de hidrógeno;

R^8 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (5) aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, (6) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o (7) ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono;

R^9 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o (5) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{10} es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o (4) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; y

n es 2 o 3.

[5] El compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente, en donde R^1 es un átomo de hidrógeno.

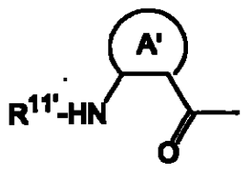
[6] El compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente, en donde R^2 es (1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y

(2') mono-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (2) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, (3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente halógeno o (4) un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[7] El compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente, en donde R^3 es (1) un átomo de hidrógeno o (2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[8] El compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente, en donde R^6 es

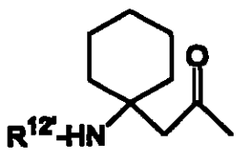
(1) un grupo representado por la fórmula



en donde el anillo A' es ciclohexano o biciclo[2.2.2]octano, $R^{11'}$ es (1') alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") hidroxi, (3") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (4") morfolino, (2') aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (7") alcoxi-carbonilo

de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquil-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono, (4') (un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-carbonilo, (5') alquil-aminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") hidroxi, (2") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (3") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6') cicloalquil-aminocarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono, (7') aril-aminocarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (6") metilendioxi, (8') aralquil-aminocarbonilo de 7 a 12 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno y (2") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (9') (un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-aminocarbonilo o (10') piperidilaminocarbonilo, preferiblemente piperidinoaminocarbonilo que tiene opcionalmente alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, o

(2) un grupo representado por la fórmula



en donde $R^{12'}$ es aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono.

[9] El compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente, en donde R^8 es un átomo de hidrógeno o halógeno.

[10] El compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente, en donde R^9 es un átomo de hidrógeno o halógeno.

[11] El compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente, en donde R^{10} es un átomo de hidrógeno o halógeno.

[12] El compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente, en donde n es 2.

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

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

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

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

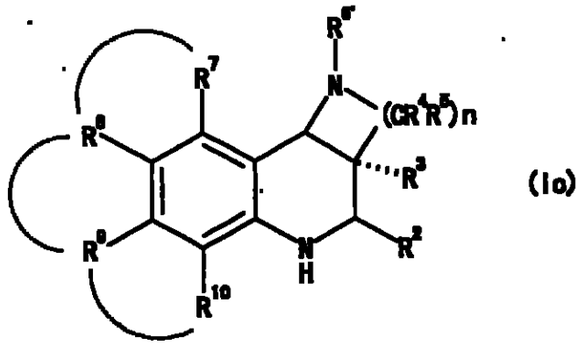
4-(1H-imidazol-2-il)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-

(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida,

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

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

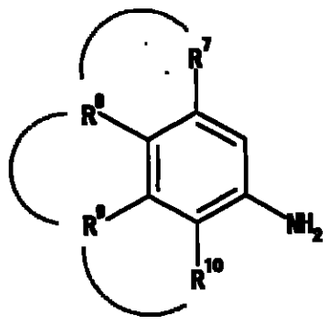
[14] Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (Ic)



(Ic)

en donde $R^{6'}$ es (1) (un grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s))-carbonilo, (2) alquenilcarbonilo que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (3) alquilcarbonilo que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s) y (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) y los otros símbolos son como se definiera en el artículo [1] mencionado anteriormente, o una sal del mismo, que comprende

(1) sujetar un compuesto representado por la fórmula (II)



(II)

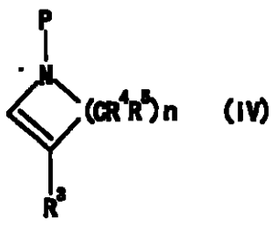
en donde cada símbolo es como se definiera en el artículo [1] mencionado anteriormente o una sal del mismo,

un compuesto representado por la fórmula (III)

R^2-CHO (III)

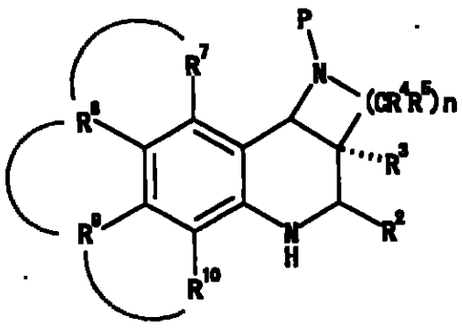
en donde R^2 es como se definiera en el artículo [1] mencionado anteriormente, o una sal del mismo, y

un compuesto representado por la fórmula (IV)



(IV)

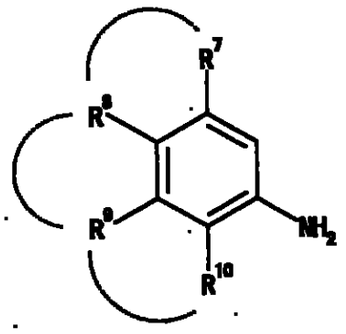
en donde P es un grupo protector y los otros símbolos son como se definiera en el artículo [1] mencionado anteriormente, o una sal del mismo a una reacción de condensación para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (Ia)



(Ia)

en donde cada símbolo es como se definiera anteriormente, o una sal del mismo y luego eliminar el grupo protector P, o

(2) sujetar un compuesto representado por la fórmula (II)



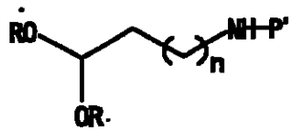
(II)

en donde cada símbolo es como se definiera anteriormente, o una sal del mismo,

un compuesto representado por la fórmula (III)

R^2-CHO (III)

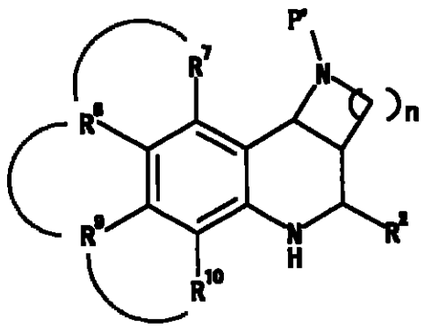
en donde R^2 es como se definiera anteriormente o una sal del mismo y un compuesto representado por la fórmula (V)



(V)

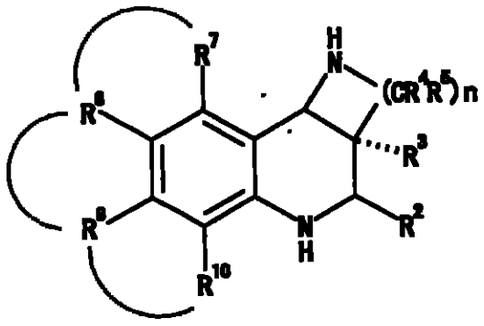
en donde Rs son los mismos o diferentes y cada uno es alquilo

de 1 a 6 átomos de carbono, P' es un grupo protector y n es como se definiera en el artículo [1] mencionado anteriormente, o una sal del mismo a una reacción de condensación para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (Ib)



(Ib)

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



(VI)

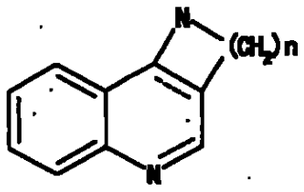
en donde cada símbolo es como se definiera anteriormente, o una sal del mismo, el cual se obtiene en los pasos (1) o (2) anteriores, con un compuesto representado por la fórmula (VII)

197
200

$R^{6'}$-OH (VII)

en donde $R^{6'}$ es como se definiera anteriormente, o una sal del mismo.

[15] Un antagonista del receptor de NK2 que comprende un compuesto que tiene una estructura parcial representada por la fórmula



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

--- representa un enlace individual o un enlace doble, o una sal del mismo.

[16] Un profármaco del compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente.

[17] Un agente farmacéutico que comprende el compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente o un profármaco del mismo.

[18] El agente farmacéutico del artículo [17] mencionado anteriormente, el cual es un antagonista del receptor de NK2.

[19] El agente farmacéutico del artículo [17] mencionado anteriormente, el cual es un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, funcionales.

[20] El agente farmacéutico del artículo [17] mencionado anteriormente, el cual es un agente para la profilaxis o

tratamiento del síndrome de intestino irritable o dispepsia no ulcérica.

[21] Un método para antagonizar un receptor de NK2, el cual comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente o un profármaco del mismo a un mamífero.

[22] Un método para prevenir o tratar enfermedades gastrointestinales, funcionales, el cual comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente o un profármaco del mismo a un mamífero.

[23] El uso del compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente o un profármaco del mismo para la producción de un antagonista del receptor de NK2.

[24] El uso del compuesto de los artículos [1] o [2] mencionados anteriormente o un profármaco del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, funcionales.

Descripción Detallada de la Invención

Puesto que el compuesto (I), una sal del mismo y un profármaco del mismo de acuerdo con la presente invención tienen una acción antagonista de receptores de NK2 y muestran menos toxicidad, son particularmente útiles como agentes para la profilaxis o tratamiento de enfermedades

199
202

gastrointestinales, funcionales (por ejemplo, síndrome de intestino irritable, dispepsia no ulcérica y similares).

Mejor Modo para Llevar a cabo la Invención

La presente invención es explicada en detalle a continuación.

Como "halógeno" se puede mencionar, por ejemplo, un átomo de flúor, cloro, bromo, yodo y similares.

Como el "grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 o R^{10} se pueden mencionar, por ejemplo,

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(2) alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(3) alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(4) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo (es decir, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.2]octilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(5) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(6) aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo, fenetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente y similares.

Como "acilo" para R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 o R^{10} se pueden mencionar, por ejemplo,

(1) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(2) alquenil-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por

ejemplo, etenilcarbonilo, 1-propenilcarbonilo, 2-propenilcarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(3) alquinil-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilcarbonilo, 1-propinilcarbonilo, 2-propinilcarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(4) cicloalquil-carbonilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(5) aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(6) aralquil-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, 1-naftilmetilcarbonilo, 2-naftilmetilcarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(7) alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo,

isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(8) alqueniloxi-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, eteniloxicarbonilo, 1-propeniloxicarbonilo, 2-propeniloxicarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(9) alquiniloxi-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etiniloxicarbonilo, 1-propiniloxicarbonilo, 2-propiniloxicarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(10) cicloalquiloxi-carbonilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(11) ariloxi-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A

303
706

que será mencionado posteriormente,

(12) aralquiloxi-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, 1-naftilmetoxicarbonilo, 2-naftilmetoxicarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente,

(13) carbamoilo mono- o di-sustituido opcionalmente por (1') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (2') alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (3') alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (4') cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (5') arilo de 6 a 10 átomos de

carbono (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (6') aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo, fenetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (7') alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (8') alquenil-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etenilcarbonilo, 1-propenilcarbonilo, 2-propenilcarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (9') alquinil-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilcarbonilo, 1-propinilcarbonilo, 2-propinilcarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (10') cicloalquil-carbonilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo,

ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (11') aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (12') aralquil-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, 1-naftilmetilcarbonilo, 2-naftilmetilcarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (13') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (14') alqueniloxi-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, eteniloxicarbonilo, 1-propeniloxicarbonilo, 2-propeniloxicarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (15') alquiniloxi-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etiniloxicarbonilo, 1-propiniloxicarbonilo, 2-

propiniloxicarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (16') cicloalquiloxi-carbonilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (17') ariloxi-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente y (18') aralquiloxi-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, 1-naftilmetoxicarbonilo, 2-naftilmetoxicarbonilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A que será mencionado posteriormente, (14) sulfamoilo y similares.

Grupo de sustituyentes A:

(1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (2')

hidroxi, (3') amino, (4') aril-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbonilamino, estililcarbonilamino, naftilcarbonilamino, etcétera) que tiene opcionalmente halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo, etcétera), (5') aralquil-oxicarbonilamino de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, benciloxicarbonilamino, etcétera), (6') alquil-carboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetoxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, sec-butilcarboniloxi, terc-butilcarboniloxi, pentilcarboniloxi, hexilcarboniloxi, etcétera),

(2) alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etcétera),

(3) alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, etcétera),

(4) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etcétera),

(5) aralquilo de 7 a 19 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo, fenetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, tritilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etcétera),

(6) hidroxi,

(7) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etcétera),

(8) ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi, etcétera),

(9) aralquiloxi de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, 1-naftilmetoxi, 2-naftilmetoxi, etcétera),

(10) alquil-carboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetoxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, sec-butilcarboniloxi, terc-butilcarboniloxi, pentilcarboniloxi, hexilcarboniloxi, etcétera),

(11) alquenil-carboniloxi de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etenilcarboniloxi, 1-propenilcarboniloxi, 2-propenilcarboniloxi, etcétera),

(12) alquinil-carboniloxi de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilcarboniloxi, 1-propinilcarboniloxi, 2-propinilcarboniloxi, etcétera),

(13) alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio, etcétera),

(14) ariltio de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, feniltio, 1-naftiltio, 2-naftiltio, etcétera),

(15) aralquiltio de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, benciltio, fenetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, etcétera),

(16) carboxi,

(17) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, etcétera),

(18) alquenil-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etenilcarbonilo, 1-propenilcarbonilo, 2-propenilcarbonilo, etcétera),

(19) alquinil-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilcarbonilo, 1-propinilcarbonilo, 2-propinilcarbonilo, etcétera),

(20) aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etcétera),

(21) aralquil-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, 1-naftilmetilcarbonilo, 2-naftilmetilcarbonilo, etcétera),

(22) alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etcétera),

(23) alqueniloxi-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, eteniloxicarbonilo, 1-propeniloxicarbonilo, 2-propeniloxicarbonilo, etcétera),

(24) alquiniloxi-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etiniloxicarbonilo, 1-propiniloxicarbonilo, 2-propiniloxicarbonilo, etcétera),

(25) ariloxi-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo, etcétera),

(26) aralquiloxi-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, 1-naftilmetoxicarbonilo, 2-naftilmetoxicarbonilo, etcétera),

(27) carbamoilo,

(28) mono-alquil-carbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butilcarbamoilo, isobutilcarbamoilo, sec-butilcarbamoilo, terc-butilcarbamoilo, pentilcarbamoilo, hexilcarbamoilo, etcétera),

(29) di-alquil-carbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, dipropilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo, etcétera),

(30) aril-carbamoilo de 6 a 10 átomos de carbono (algunas veces será abreviado en este documento como aril-aminocarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono) (por ejemplo, fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo, etcétera),

(31) aralquil-carbamoilo de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, bencilcarbamoilo, fenetilcarbamoilo, naftilmetilcarbamoilo, etcétera),

(32) alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, etcétera),

(33) alquenilsulfonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etenilsulfonilo, 1-propenilsulfonilo, 2-propenilsulfonilo, etcétera),

(34) alquinilsulfonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilsulfonilo, 1-propinilsulfonilo, 2-propinilsulfonilo, etcétera),

(35) amino,

(36) mono-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, etcétera),

(37) di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino, etcétera),

(38) mono-alquenilamino de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etenilamino, 1-propenilamino, 2-propenilamino, etcétera),

(39) di-alquenilamino de 2 a 6 átomos de carbono (por

212
215

ejemplo, dietenilamino, di(1-propenil)amino, di(2-propenil)-amino, etcétera),

(40) mono-alquinilamino de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilamino, 1-propinilamino, 2-propinilamino, etcétera),

(41) di-alquinilamino de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietinilamino, di(1-propinil)amino, di(2-propinil)amino, etcétera),

(42) arilamino de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilamino, etcétera),

(43) aralquilamino de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, bencilamino, etcétera),

(44) alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutil-carbonilamino, sec-butilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, hexilcarbonilamino, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (2') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etcétera), (3') mono- o di-alquilamino de 1 a 6 átomos de

carbono (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino) sustituido opcionalmente por hidroxi, (4') hidroxi, (5') alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, sec-butilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, hexilcarbonilamino, etcétera), (6') carbamoilamino, (7') un grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" definido posteriormente), (8') arilamino de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilamino, etcétera), (9') (un grupo heterocíclico)-carbonilamino (en donde el grupo heterocíclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" definido posteriormente) y (10') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etcétera),

(45) cicloalquil-carbonilamino de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino, ciclohexilcarbonilamino,

214
217

etcétera),

(46) alquenil-carbonilamino de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etenilcarbonilamino, 1-propenilcarbonilamino, 2-propenilcarbonilamino, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etcétera), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etcétera) y halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo) y (2') un grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" definido posteriormente) que tiene opcionalmente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo),

(47) alquinil-carbonilamino de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilcarbonilamino, 1-propinilcarbonilamino, 2-propinilcarbonilamino, etcétera),

(48) aril-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilcarbonilamino, estililcarbonilamino, naftilcarbonilamino, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (2') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxi, amino y alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, sec-butilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, hexilcarbonilamino), (3') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (4') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etcétera), (5') ciano, (6') carboxi, (7') mono- o di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,

metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, N-etil-N-metilamino) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de hidroxi y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi), (8') carbamoilo, (9') alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, sec-butilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, hexilcarbonilamino), (10') aminosulfonilo, (11') alquil-sulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo) y (12') un grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" definido posteriormente) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo) y oxo(=O),

(49) aralquil-carbonilamino de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, bencilcarbonilamino, fenetilcarbonilamino, etcétera),

(50) (un grupo heterocíclico (en donde el grupo heterociclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" definido posteriormente)-carbonilamino (por ejemplo, tienilcarbonilamino, piridilcarbonilamino, piperidilcarbonilamino (por ejemplo, piperidinocarbonilamino, etcétera), pirazinilcarbonilamino, imidazolilcarbonilamino, bencimidazolilcarbonilamino, 1H-benzotriazolilcarbonilamino, indolilcarbonilamino, piranilcarbonilamino, furanilcarbonilamino, 1,2,3,6-tetrahidropirimidinilcarbonilamino, tetrazolilcarbonilamino, pirazolilcarbonilamino, quinoxalinilcarbonilamino, quinolilcarbonilamino, imidazo-[1,2-a]piridilcarbonilamino, benzotiazolilcarbonilamino, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilcarbonilamino, pirimidinilcarbonilamino, 1,2,4-triazolilcarbonilamino, 2,3-dihidro-1-benzofuranilcarbonilamino, 2,1-benzoisoxazolilcarbonilamino, etcétera), el cual puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') amino, (2') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo), (3') halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo), (4') arilo

de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo), (5') oxo(=O) y (6') un grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" definido posteriormente) que tiene opcionalmente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo),

(51) alquil-sulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino, terc-butilsulfonilamino, pentilsulfonilamino, hexilsulfonilamino, etcétera),

(52) alquenil-sulfonilamino de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etenilsulfonilamino, 1-propenilsulfonilamino, 2-propenilsulfonilamino, etcétera),

(53) alquinil-sulfonilamino de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilsulfonilamino, 1-propinilsulfonilamino, 2-propinilsulfonilamino, etcétera),

(54) aril-sulfonilamino de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilsulfonilamino, naftilsulfonilamino, etcétera),

(55) aralquil-sulfonilamino de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, bencilsulfonilamino, etcétera),

(56) alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por

ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, isobutoxicarbonilamino, sec-butoxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino, pentoxicarbonilamino, hexiloxicarbonilamino, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo),

(57) N-alcoxi C_1-C_6-carbonil-N-alquilamino C_1-C_6 (por ejemplo, N-terc-butoxicarbonil-N-metilamino, N-metoxicarbonil-N-metilamino, etcétera),

(58) ariloxi-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenoxicarbonilamino, etcétera),

(59) aralquiloxi-carbonilamino de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, benciloxicarbonilamino, etcétera),

(60) carbamoilcarbonilamino,

(61) 3-alquil-ureido de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 3-metilureido, 3-etilureido, 3-propilureido, 3-isopropilureido, 3-butilureido, 3-pentilureido, 3-isopentilureido, 3-hexilureido, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etcétera), (2') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo,

isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etcétera), (3') carboxi, (4') hidroxi, (5') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, butoxi-carbonilamino, isobutoxicarbonilamino, sec-butoxicarbonil-amino, terc-butoxicarbonilamino, pentoxicarbonilamino, hexiloxicarbonilamino), (6') amino, (7') halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (8') carbamoilo, (9') alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, etcétera), (10') un grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" definido posteriormente) sustituido opcionalmente por oxo y (11') alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutilcarbonil-amino, sec-butilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino, pentilcarbonil-amino, hexilcarbonilamino, etcétera),

(62) 3-cicloalquil-ureido de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, 3-ciclopentilureido, 3-ciclobutilureido, 3-ciclopentilureido, 3-ciclohexilureido, 3-cicloheptilureido,

220
224

3-ciclooctilureido, etcétera),

(63) 3-aril-ureido de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, 3-fenilureido, 3-naftilureido, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (2') ciano, (3') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (4') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etcétera), (5') alquilendioxi de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2O-$, etcétera), (6') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo), (7') carbamoilo y (8') un grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" definido posteriormente),

(64) 3-alquil C_1-C_6-3-aril C_6-C_{10}-ureido (en donde, como la porción de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono se pueden mencionar, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo,

butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares y como la porción de arilo de 6 a 10 átomos de carbono se pueden mencionar, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares, específicamente se puede mencionar 3-metil-3-fenilureido y similares),

(65) 3-aralquil-ureido de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, 3-bencilureido, 3-fenetilureido, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (2') ciano, (3') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (4') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etcétera) y (5') alquilendioxi de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2O-$, etcétera),

(66) 3-alcoxi-ureido de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 3-metoxiureido, 3-etoxiureido, 3-propoxiureido, 3-isopropoxiureido, 3-butoxiureido, 3-isobutoxiureido, 3-(sec-butoxi)ureido, 3-(terc-butoxi)ureido, 3-pentoxiureido, 3-hexiloxiureido),

(67) 3-arilsulfonil-ureido de 6 a 10 átomos de carbono (por

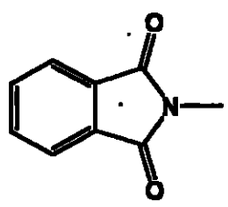
222
226

ejemplo, 3-(fenilsulfonil)ureido, 3-(1-naftilsulfonil)ureido, 3-(2-naftilsulfonil)ureido),

(68) 3-(un grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" definido posteriormente))-ureido (por ejemplo, 2-piridilureido, 3-piridilureido, 4-piridilureido, 3-(1H-benzotriazolil)-ureido) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etcétera) y un grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" definido posteriormente),

(69) piperidilureido que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo),

(70) ftalimida:



223
229

(71) un grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es el mismo que el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s))" definido posteriormente y se puede mencionar por ejemplo, un grupo heterocíclico, monocíclico, aromático de 5 o 6 miembros tal como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares, y un grupo heterocíclico, fusionado, aromático de 8 a 12 miembros tal como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzopiranilo, 1,2-bencisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α-carbolinilo, β-carbolinilo, γ-carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2a]piridilo, imidazo[1,5-

224
228

a]piridilo, imidazo[1,2,b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzoxazinilo y similares, y un grupo heterocíclico, no aromático, saturado o insaturado de 3 a 8 miembros tal como oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 3-hexahidrociclopenta-[c]pirrolilo, homo-piperidilo, homopiperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropirimidinilo y similares o un grupo heterocíclico no aromático en donde los enlaces dobles del grupo heterocíclico, monocíclico, aromático o el grupo heterocíclico, fusionado, aromático mencionados anteriormente son parcial o completamente saturados, tales como dihidropiridilo, dihidropirimidilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 1,3-benzodioxaindanilo, cromenilo y similares),

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

(73) azida,

(74) nitro,

(75) ciano,

(76) oxo(=O),

(77) alquileno de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, alquileno de 1 a 4 átomos de carbono tal como $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$,

$-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y similares),

(78) alquilendioxi de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2O-$ y similares)

(79) un grupo representado por la fórmula: R^{12}-NH-(CH_2)p- en donde R^{12} es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 grupos halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo), (3') aralquil-oxicarbonilo de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, 1-naftilmetoxi-carbonilo, 2-naftilmetoxicarbonilo) o (4') aril-aminocarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilaminocarbonilo, 1-naftilaminocarbonilo, 2-naftilaminocarbonilo) y p es 0 o 1,

(80) un grupo representado por la fórmula: R^{15}-NH-(CH2)r- en donde R^{15} es aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo) y r es 0 o 1,

El grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente además tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A como se definiera anteriormente en una posición sustituible.

Como el sustituyente del grupo "hidroxi que tiene opcionalmente un sustituyente" para R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9

226
230

o R^{10} se puede mencionar, por ejemplo, el "grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 o R^{10} mencionado anteriormente.

Como el sustituyente del grupo "amino que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 o R^{10} se puede mencionar, por ejemplo, el "grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 o R^{10} mencionado anteriormente y el número de sustituyentes es 1 o 2.

Como el grupo "tiol que tiene opcionalmente un sustituyente" para R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 o R^{10} se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo representado por la fórmula $-SR^{20}$ (en donde R^{20} es un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s)), un grupo representado por la fórmula $-S(O)R^{21}$ (en donde R^{21} es un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s)) y un grupo representado por la fórmula $-S(O)_2R^{22}$ (en donde R^{22} es un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s)). Como el "grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R^{20}, R^{21} o R^{22} se pueden mencionar aquellos que son similares al "grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s)" mencionado anteriormente para R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 o R^{10}.

Como el "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para

R^2, R^6, R^7, R^8, R^9 o R^{10}, en la presente especificación, a menos que se especifique de otra manera, se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo heterocíclico, aromático (monocíclico, bicíclico o tricíclico) de 5 a 14 miembros o un grupo heterocíclico no aromático que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) de 1 a 3 clases de heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, azufre y oxígeno como un átomo constituyente de anillos.

Como el "grupo heterocíclico, aromático" se puede mencionar por ejemplo, un grupo heterocíclico, monocíclico, aromático de 5 o 6 miembros tal como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares, y un grupo heterocíclico, fusionado, aromático de 8 a 12 miembros tal como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzopiranilo, 1,2-bencisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo,

228
232

purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α-carbolinilo, β-carbolinilo, γ-carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo, 1,4-benzoxazinilo y similares (preferiblemente, un heterociclo en donde el grupo heterocíclico, monocíclico, aromático de 5 o 6 miembros mencionado anteriormente se fusiona con un anillo de benceno, o un heterociclo en donde los dos heterociclos iguales o diferentes del grupo heterocíclico, monocíclico, aromático de 5 o 6 miembros mencionado anteriormente se fusionan, más preferiblemente un heterociclo en donde el grupo heterocíclico, monocíclico, aromático de 5 o 6 miembros mencionado anteriormente se fusiona con un anillo de benceno, en particular preferiblemente benzofuranilo, benzopiranilo, benzo[b]tienilo, etcétera) y similares.

Como el "grupo heterocíclico, no aromático" se puede mencionar, por ejemplo, un grupo heterocíclico, no aromático, saturado o insaturado de 3 a 8 miembros tal como oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo (que

229
233

contiene piperidino), tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 3-hexahidrociclopenta-[c]pirrolilo, homopiperidilo, homopiperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropirimidinilo y similares, o un grupo heterocíclico, no aromático en donde los enlaces dobles del grupo heterocíclico, monocíclico, aromático o el grupo heterocíclico, fusionado, aromático mencionados anteriormente son parcial o completamente saturados, tales como dihidropiridilo, dihidropirimidilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 1,3-benzodioxaindanilo, cromenilo y similares.

De los "grupos heterocíclicos" mencionados anteriormente, como el "grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros" se pueden mencionar, por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y similares, y como el "grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros" se pueden mencionar, por ejemplo, furilo,

tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares.

De los "grupos heterocíclicos" mencionados anteriormente, como el "grupo de anillo fusionado del anillo de benceno y el heterociclo de 5 o 6 miembros" se pueden mencionar, por ejemplo, isoindolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzodioxaindanilo, 1H-benzotriazolilo, indolilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 1,2-benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, 1,4-benzoxazinilo, isobenzofuranilo, cromenilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinolinilo, indolinilo, isoindolinilo, benzofuranilo y similares.

Como el(los) "sustituyente(s)" del "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R^2, R^6, R^7, R^8, R^9 o R^{10} se pueden mencionar los sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente y similares. El número de sustituyentes es de 1 a 5.

Como el "grupo cíclico que tiene opcionalmente

sustituyente(s)" del "(grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s))-carbonilo" para R^6 se pueden mencionar (1) un grupo de anillo homocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s) y (2) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s).

Como el "grupo de anillo homocíclico" del "grupo de anillo homocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" se pueden mencionar (1) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.2]octilo, etcétera), (2) arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etcétera) y (3) un grupo en donde un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono de (1) y un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono de (2) se fusionan (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo).

Como el "sustituyente" del "grupo de anillo homocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" se pueden mencionar aquellos que son similares al grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente. El número de sustituyentes es 1 a 5.

Como el "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" se pueden mencionar aquellos que son similares al "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R^2, R^6, R^7, R^8, R^9 o R^{10}

mencionado anteriormente.

Como el grupo "alquenilcarbonilo que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R^6 se pueden mencionar alquenil-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, etenilcarbonilo, 1-propenilcarbonilo, 2-propenilcarbonilo, etcétera) que tienen opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente y similares.

Como el grupo "alquilcarbonilo" del grupo "alquilcarbonilo que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) y (iii) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R^6 se pueden mencionar, por ejemplo, alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, etcétera) y similares.

Como el grupo "cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s)" del grupo "alquilcarbonilo que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) y (iii) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R^6 se pueden mencionar, por ejemplo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etcétera) que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente y similares.

Como el grupo "amino que tiene opcionalmente sustituyente(s)" del grupo "alquilcarbonilo que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) y (iii) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R^6 se pueden mencionar aquellos que son similares al grupo "amino que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9 o R^{10} mencionado anteriormente.

Como el "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" del grupo "alquilcarbonilo que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) y (iii) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R^6 se pueden mencionar aquellos que son similares al "grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s)" para R^2, R^6, R^7, R^8, R^9 o R^{10} mencionado anteriormente y el "sustituyente" se selecciona del grupo de sustituyentes A.

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

234

238

Como el anillo que R^7 y R^8, R^8 y R^9 o R^9 y R^{10} forman junto con los átomos de carbono adyacentes se puede mencionar

(1) un anillo homocíclico que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente o

(2) un heterociclo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

Como el "anillo homocíclico" del "anillo homocíclico que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente" se pueden mencionar, por ejemplo, un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, un anillo de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano etcétera), un anillo de arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, un anillo de benceno, naftaleno, etcétera) y similares.

Como el "heterociclo" del "heterociclo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente" se pueden mencionar, a menos que se especifique de otra manera, por ejemplo,

un grupo heterocíclico, aromático (monocíclico, bicíclico o tricíclico) de 5 a 14 miembros o un grupo heterocíclico, no aromático que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 5

235
239

(preferiblemente de 1 a 3) de 1 a 3 clases de heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, azufre y oxigeno como un átomo constituyente de anillos.

Como el "heterociclo aromático" se pueden mencionar, por ejemplo, un heterociclo monocíclico, aromático de 5 a 6 miembros tal como un anillo de furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isooxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, furazan, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina y similares y un heterociclo fusionado, aromático de 8 a 12 miembros tal como un anillo de benzofurano, isobenzofurano, benzo[b]tiofeno, indol, isoindol, 1H-indazol, bencimidazol, benzoxazol, 1,2-benzisoxazol, 2,1-benzisoxazol, benzotiazol, benzopirano, 1,2-benzisotiazol, 1H-benzotriazol, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, naftiridina, purina, pteridina, carbazol, α-carbolina, β-carbolina, γ-carbolina, acridina, fenoxazina, fenotrizina, fenazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, indolizina, pirrolo[1,2-b]piridazina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo-[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-b]piridazina, imidazo[1,2-a]pirimidina, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina, 1,4-benzoxazina y similares (preferiblemente, un heterociclo

en donde el heterociclo monocíclico, aromático de 5 o 6 miembros mencionado anteriormente se fusiona con un anillo de benceno o un heterociclo en donde los dos heterociclos igúales o diferentes del heterociclo monocíclico, aromático de 5 o 6 miembros mencionado anteriormente se fusionan, más preferiblemente un heterociclo en donde el heterociclo monocíclico, aromático de 5 o 6 miembros mencionado anteriormente fusionado con un anillo de benceno, en particular preferiblemente un anillo de benzofurano, benzopirano, benzo[b]tiofeno, etcétera) y similares.

Como el "heterociclo no aromático" se pueden mencionar, por ejemplo, un heterociclo no aromático, saturado o insaturado de 3 a 8 miembros tal como un anillo de oxirano, azetidina, oxetano, tietano, pirano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiorano, piperidina, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 3-hexahidrociclopenta[c]pirrol, homopiperidina, homopiperazina, 1,2,3,6-tetrahidropirimidina y similares o un heterociclo no aromático en donde los enlaces dobles del heterociclo monocíclico, aromático mencionado anteriormente o heterociclo fusionado, aromático son saturados parcial o completamente, tal como un anillo de dihidropiridina, dihidropirimidina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina, 2,3-dihidro-1-benzofurano, 1,3-benzodioxaindano, cromeno y similares.

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

R^1 es preferiblemente (1) no sustituido, (2) un átomo de hidrógeno, (3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, (4) aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente o (5) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente y más preferiblemente (1) no sustituido, (2) un átomo de hidrógeno (3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente o (4) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

De éstos, R^1 es preferiblemente (1) no sustituido, (2) un átomo de hidrógeno, (3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4) aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono o (5) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y en particular preferiblemente (1) no sustituido, (2) un átomo de hidrógeno,

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o (4) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Particularmente, es preferible un átomo de hidrógeno.

Como R^2, son preferibles (1) un átomo de hidrógeno, (2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, (3) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, (4) arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, (5) alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente y (6) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente y son más preferibles (1) un átomo de hidrógeno, (2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente, (3) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado

239

243

anteriormente, (4) arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente y (5) un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

De éstos, son preferibles (1) un átomo de hidrógeno, (2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') hidroxi, (2') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquiloxi de 7 a 12 átomos de carbono, (4') mono- o di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (5') N-alcoxi C_1-C_6-carbonil-N-alquilamino C_1-C_6, (6') amino, (7') alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (8') aralquiloxi-carbonilamino de 7 a 12 átomos de carbono y (9') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (3) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, (4) arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') halógeno, (2') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno (3') ciano, (4') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (5') alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, (5) alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (6) un grupo

heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') hidroxi, (2') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente alquil-carboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquilo de 7 a 19 átomos de carbono que tiene opcionalmente alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (4') aralquiloxi de 7 a 12 átomos de carbono, (5') aralquiloxi-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono, (6') mono-alquil-carbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono y (7') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y son más preferibles (1) un átomo de hidrógeno, (2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) hidroxi, (ii) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (iii) aralquiloxi de 7 a 12 átomos de carbono, (iv) mono-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono y (v) N-alcoxi (C_1-C_6)-carbonil-N-alquilamino (C_1-C_6), (3) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, (4) arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (i) halógeno, (ii) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (iii) ciano y (iv) alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (5) un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (i) hidroxi, (ii) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un grupo alquil-carboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono, (iii) aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono que

244
245

tiene opcionalmente un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (iv) aralquiloxi de 7 a 12 átomos de carbono.

Particularmente, son preferibles (1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (i) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (ii) mono-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (2) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, (3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente un átomo de halógeno y (4) un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

R^3 es preferiblemente (1) no sustituido, (2) un átomo de hidrógeno o (3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A mencionado anteriormente.

De éstos, R^3 es preferiblemente (1) no sustituido, (2) un átomo de hidrógeno o (3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

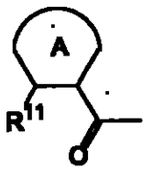
Particularmente, es preferible (1) un átomo de hidrógeno o (2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Como R^4 y R^5, son preferibles los átomos de hidrógeno.

Como R^6, es preferible

(1) un grupo representado por la fórmula

242
246



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

R^{11} es

(1') amino,

(2') aralquilamino de 7 a 12 átomos de carbono,

(3') alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") hidroxi, (3") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") mono- o di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente por hidroxi, (5") morfolino, (6") alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (7") carbamoilamino, (8") un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros, (9") arilamino de 6 a 10 átomos de carbono, (10") (un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-carbonilamino y (11") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(4') alquenil-carbonilamino de 2 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y (2") un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros que tiene

243
247

opcionalmente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(5') cicloalquil-carbonilamino de 3 a 8 átomos de carbono,

(6') aril-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente amino o alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (4") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (7") carboxi, (8") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (9") mono- o di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente hidroxi o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (10") carbamoilo, (11") halógeno-alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (12") alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (13") aminosulfonilo, (14") alquil-sulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (15") un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo de anillo fusionado del anillo de benceno y un heterociclo de 5 o 6 miembros, el cual puede tener sustituyente(s) seleccionado(s) de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y oxo,

(7') aralquil-carbonilamino de 7 a 12 átomos de carbono,

(8') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

(9') (un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un grupo de anillo fusionado del anillo de benceno y un heterociclo de 5 o 6 miembros)-carbonilamino, el cual puede tener

sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") amino, (2") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (3") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") arilo de 6 a 10 átomos de carbono, (5") oxo y (6") un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(10') aril-sulfonilamino de 6 a 10 átomos de carbono,

(11') carbamoilcarbonilamino,

(12') 3-alquil-ureido de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") hidroxi, (2") carboxi, (3") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (4") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (6") amino, (7") halógeno, (8") carbamoilo, (9") alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (10") un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente por oxo y (11") alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

(13') 3-cicloalquil-ureido de 3 a 8 átomos de carbono,

(14') 3-aril-ureido de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (6") metilendioxi, (7") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (8") carbamoilo y (9") un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros,

(15') 3-alquil C_1-C_6-3-aril-ureido C_6-C_{10},

(16') 3-aralquil-ureido de 7 a 12 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno y (2") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(17') 3-alcoxi-ureido de 1 a 6 átomos de carbono,

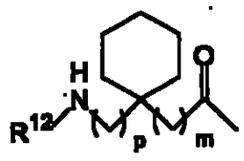
(18') 3-arilsulfonil-ureido de 6 a 10 átomos de carbono,

(19') 3-(un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un grupo de anillo fusionado del anillo de benceno y un heterociclo de 5 o 6 miembros)-ureido, el cual puede tener un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,

(20') piperidilureido que tiene opcionalmente un grupo alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o

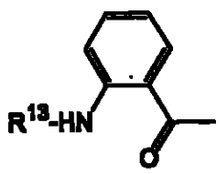
(21') ftalimida,

(2) un grupo representado por la fórmula



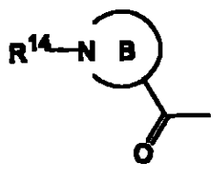
en donde R^{12} es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquil-oxicarbonilo de 7 a 12 átomos de carbono o (4') aril-aminocarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono; m es 0 o 1; y p es 0 o 1,

(3) un grupo representado por la fórmula



en donde R^{13} es aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(4) un grupo representado por la fórmula



en donde el anillo B es un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina, cada uno sustituido opcionalmente por amino; R^{14} es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono, (3') alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4') aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, (5') aralquil-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono, (6') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o (7') aralquil-carbamoilo de 7 a 12 átomos de carbono,

(5) alquenil-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') carboxi, (2') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (3') aril-aminocarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(6) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') amino, (2') aril-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono, (3') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono y (4') un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo de anillo

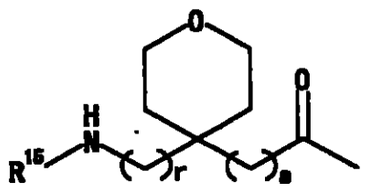
247
251

fusionado del anillo de benceno y un heterociclo de 5 o 6 miembros, cada uno sustituido opcionalmente por oxo,

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

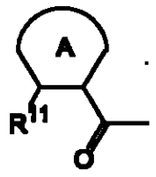
(8) pirrolidinilo que tiene un grupo aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono, o

(9) un grupo representado por la fórmula



en donde R^{15} es aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono; r es 0 o 1; y s es 0 o 1, y es más preferible

(1) un grupo representado por la fórmula

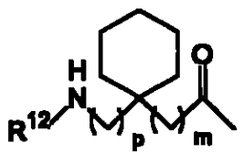


en donde el anillo A es ciclopentano, ciclohexano o biciclo[2.2.2]octano; R^{11} es (1') amino, (2') aralquilamino de 7 a 12 átomos de carbono, (3') alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") hidroxi, (3") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono y (5") morfolino, (4') cicloalquil-carbonilamino de 3 a 8 átomos de carbono, (5') aril-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono que tiene

opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (7") carboxi y (8") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6') aralquil-carbonilamino de 7 a 12 átomos de carbono, (7') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (8') (un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-carbonilamino, (9') piperidinocarbonilamino, (10') aril-sulfonilamino de 6 a 10 átomos de carbono, (11') 3-alquil-ureido de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") hidroxi, (2") carboxi, (3") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (4") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (12') 3-cicloalquil-ureido de 3 a 8 átomos de carbono, (13') 3-aril-ureido de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (6") metilendioxi, (14') 3-aralquil-ureido de 7 a 12 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno y (2") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (15') 3-(un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-ureido, (16') piperidilureido, preferiblemente piperidinoureido, que

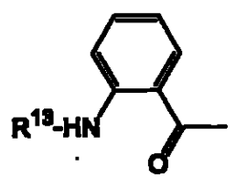
tiene opcionalmente un grupo alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o (17') ftalimida,

(2) un grupo representado por la fórmula



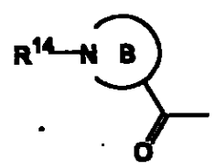
en donde R^{12} es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o (3') aralquil-oxicarbonilo de 7 a 12 átomos de carbono; m es 0 o 1 y p es 0 o 1,

(3) un grupo representado por la fórmula



en donde R^{13} es aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(4) un grupo representado por la fórmula



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

de carbono o (6') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(5) alquenil-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') carboxi, (2') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (3') aril-aminocarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono,

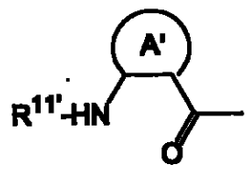
(6) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') amino, (2') aril-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono y (3') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

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

(8) pirrolidinilo que tiene un grupo aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono;

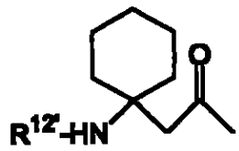
De éstos, es más preferible

(1) un grupo representado por la fórmula



en donde el anillo A' es ciclohexano o biciclo[2.2.2]octano, $R^{11'}$ es (1') alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") hidroxi, (3") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (4") morfolino, (2') aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") alquilo de

1 a 6 átomos de carbono, (4″) halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5″) hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6″) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (7″) alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (3′) aralquil-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono, (4′) (un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-carbonilo, (5′) alquil-aminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1″) hidroxi, (2″) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (3″) alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6′) cicloalquil-aminocarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono, (7′) aril-aminocarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1″) halógeno, (2″) ciano, (3″) halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4″) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5″) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (6″) metilendioxi, (8′) aralquil-aminocarbonilo de 7 a 12 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1″) halógeno y (2″) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (9′) (un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-aminocarbonilo o (10′) piperidilaminocarbonilo, preferiblemente piperidinoaminocarbonilo que tiene opcionalmente alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, y (2) un grupo representado por la fórmula



en donde $R^{12'}$ es aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono.

Como R^7, es preferible un átomo de hidrógeno.

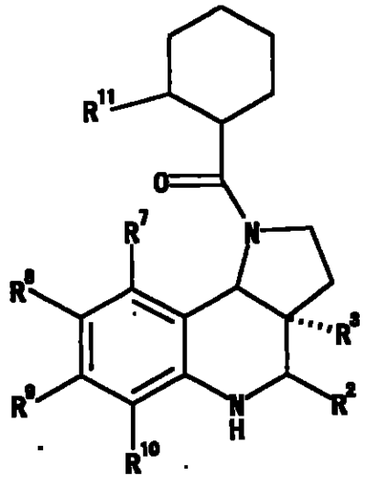
Como R^8, son preferibles (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (5) aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, (6) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (7) ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono y (8) sulfamoilo y son más preferibles (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (5) aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, (6) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (7) ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono. Particularmente, son preferibles un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y son preferibles particularmente un átomo de hidrógeno y halógeno.

Como R^9, son preferibles (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y (5) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. Particularmente, son preferibles un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y son preferibles particularmente un átomo de hidrógeno y halógeno.

Como R^{10}, son preferibles (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y (4) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. Particularmente, son preferibles un átomo de hidrógeno y halógeno.

Como n, son preferibles 2 y 3. Particularmente, es preferible n=2.

Del compuesto representado por la fórmula (I), es preferible particularmente un compuesto representado por la fórmula



en donde cada símbolo es como se definiera anteriormente.

Específicamente, como ejemplos preferibles del compuesto (I), se pueden mencionar

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

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

ciclohexil)benzamida,

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

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

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

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

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

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

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

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-

ciclohexil)-N'-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]urea (Ejemplo 284), 4-ciano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)benzamida (Ejemplo 304) y similares.

De éstos, son preferibles particularmente N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida (Ejemplo 81), N-fenil-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)urea (Ejemplo 135), 2-metil-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (Ejemplo 201), N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida (Ejemplo 219), 4-(1H-imidazol-2-il)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida (Ejemplo 281), N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-N'-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]urea (Ejemplo 284) y 4-ciano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-

2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)benzamida (Ejemplo 304).

Como las sales del compuesto (I), por ejemplo, se pueden mencionar las sales de metales, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos y similares. Como ejemplos preferibles de la sal de metal, se pueden mencionar, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares. Como ejemplos preferibles de la sal con la base orgánica, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, trometamina [es decir, tris(hidroximetil)metilamina], terc-butilamina y similares. Como ejemplos preferibles de la sal con el ácido inorgánico, se pueden mencionar, por ejemplo sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Como ejemplos preferibles de la sal con el ácido orgánico, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido

oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares. Como ejemplos preferibles de la sal con el aminoácido básico, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con arginina, lisina, ornitina y similares y como ejemplos preferibles de la sal con el aminoácido ácido, se pueden mencionar, por ejemplo, sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

De éstos, son preferibles las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido en el mimo, se pueden mencionar, por ejemplo, las sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etcétera), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etcétera) y similares, sales de amonio y similares y cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico en el mismo, se pueden mencionar, por ejemplo, las sales con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares y las sales con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

El compuesto (I) puede ser un hidrato o puede no

ser un hidrato. Como el hidrato, se pueden mencionar, por ejemplo, 0.5 hidrato, 1 hidrato, 1.5 hidrato, 2 hidrato y similares.

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

Cuando el compuesto (I) está presente como un isómero, diastereómero, confórmero configuracionales o similares, se puede aislar como se desee por medios de separación y purificación conocidos, respectivamente.

Cuando el compuesto (I) tiene un estereoisómero, este isómero solo o una mezcla del mismo también está incluidos en la presente invención.

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

El compuesto (I) puede ser etiquetado con un isótopo (por ejemplo, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S) y similares.

El profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que es convertido al compuesto (I), bajo condiciones fisiológicas in vivo, como resultado de una

reacción con una enzima, el ácido gástrico, etcétera. De esta manera, el compuesto es convertido en el compuesto (I) por medio de la oxidación enzimática, reducción, hidrólisis o similares o por medio de la hidrólisis debido al ácido gástrico o similares, etcétera.

Como un profármaco del compuesto (I), se puede mencionar un compuesto obtenido al sujetar un amino del compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido al sujetar un amino del compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación, terc-butilación, etcétera); un compuesto obtenido al sujetar un grupo hidroxi en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación y boración (por ejemplo, un compuesto obtenido al sujetar un grupo hidroxi del compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilamino-metilcarbonilación, etcétera); un compuesto obtenido al sujetar un grupo carboxi del compuesto (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido al sujetar un grupo carboxi del compuesto (I) a una etil-esterificación, fenil-esterificación, carboximetil-esterificación, dimetilaminometil-esterificación,

pivaloiloximetil-esterificación, etoxicarboniloxietil-esterificación, ftalidil-esterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil-esterificación, ciclohexiloxicarbonil-etil-esterificación, metilamidación, etcétera) y similares. Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I) por medio de un método conocido *per se*.

Además, el profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto, el cual se convierte al compuesto (I) bajo condiciones fisiológicas, como se describe en Pharmaceutical Research y Development, Volumen 7 (Drug Design), páginas 163-198 (1990), publicada por Hirokawa Publishing Co.

Los métodos de producción del compuesto (I) se describen a continuación. Los compuestos en los esquemas de reacción incluyen sales y como estas sales se pueden mencionar, por ejemplo, aquellas similares a las sales del compuesto (I) y similares.

Como los solventes de amina aromática, solventes de hidrocarburo halogenado, solventes de hidrocarburo alifático, solventes de hidrocarburo aromático, solventes de éter, solventes de amida y solventes de nitrilo que se utilizan en los presentes métodos de producción, se pueden utilizar, por ejemplo, los siguientes solventes.

solventes de amina aromática:

solventes de hidrocarburo halogenado: cloruro de metileno, dicloroetano y similares

261
265

solventes de hidrocarburo alifático: pentano, hexano, heptano y similares

solventes de hidrocarburo aromático: tolueno, xileno y similares

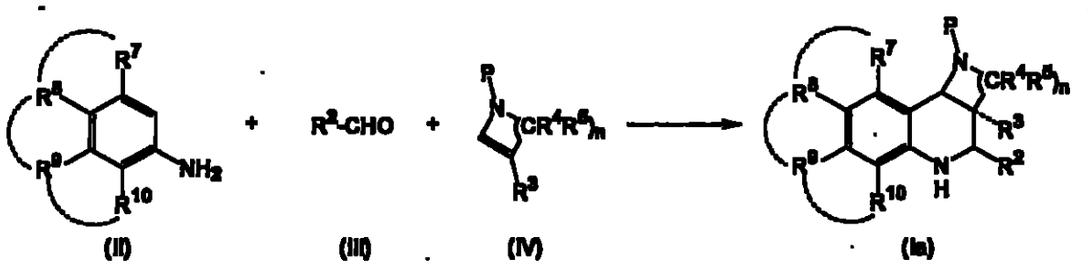
solventes de éter: éter dietílico, tetrahidrofurano y similares

solventes de amida: N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares

solventes de nitrilo: acetonitrilo, propionitrilo y similares

La temperatura ambiente significa en general de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C.

Esquema de reacción 1



en donde P es un grupo protector y los otros símbolos son como se definiera anteriormente.

El esquema de reacción 1 se refiere a un método de síntesis del compuesto (Ia), en donde, en el compuesto (I), R^1=H, R^6=P (en donde P es un grupo protector) y n=2 o 3, el cual puede ser sintetizado de acuerdo con el método de R.A. Batey y colaboradores, (Chem. Commun., 1999, 651). Tres

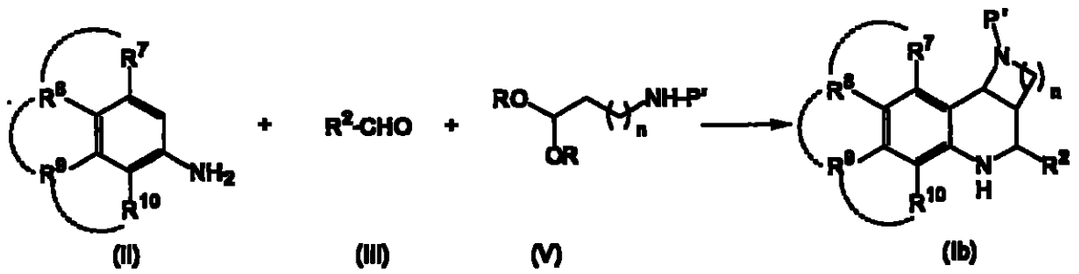
componentes del compuesto (II), compuesto (III) y compuesto (IV) son condensados en presencia de un catalizador para proporcionar una mezcla de estereoisómeros: una forma endo y una forma exo. Ventajosamente, esta reacción se lleva a cabo sin solvente o en presencia de un solvente inerte para la reacción. Mientras que el solvente no está limitado particularmente siempre y cuando proceda la reacción, se utilizan, por ejemplo, los solventes de amina aromática, solventes de hidrocarburo halogenado, solventes de hidrocarburo alifático, solventes de hidrocarburo aromático, solventes de éter, solventes de amida, solventes de nitrilo, una mezcla de dos o más clases de los mismos y similares. De éstos, son preferibles el acetonitrilo, tolueno y similares. La temperatura de reacción es generalmente de -30°C a 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es generalmente de 1 a hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 2 horas. Como el catalizador, se puede utilizar ácido protónico (por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, etcétera) y ácidos de Lewis (por ejemplo, $BF_3 \cdot Et_2O$, $TiCl_4$, $AlCl_3$, $InCl_3$, $Dy(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $La(OTf)_3$, $Eu(OTf)_3$, $Cu(OTf)_2$, $Zn(OTf)_2$, etcétera) y similares.

Como el grupo protector representado por P, se pueden mencionar los grupos utilizados generalmente en la química de péptidos y similares. Por ejemplo, se pueden mencionar los grupos descritos en Protective Groups in

263
267

Organic Synthesis, 3ª edición (1999), realizado por Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, publicado por Wiley-Interscience y similares. Específicamente, se puede mencionar un grupo terc-butilcarbamato (grupo BOC), grupo bencilcarbamato (grupo Cbz) y similares.

Esquema de reacción 2



en donde Rs son los mismos o diferentes y cada uno es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, etcétera), P' es un grupo protector y los otros símbolos son como se definiera anteriormente.

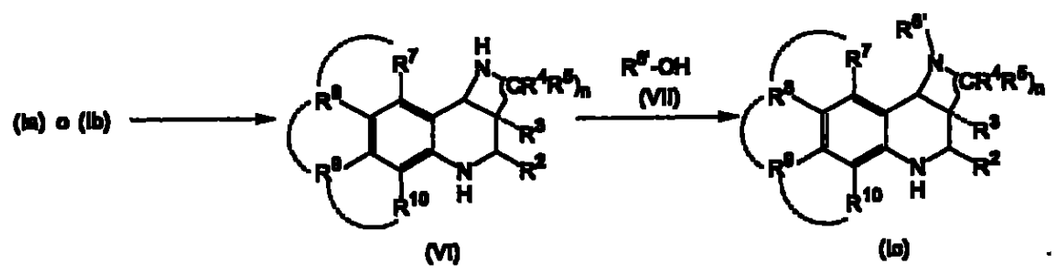
El esquema de reacción 2 se refiere a un método de síntesis del compuesto (Ib), en donde, en el compuesto (I), $R^1=R^3=R^4=R^5=H$, $R^6=P'$ (en donde P' es un grupo protector) y el compuesto (V) en lugar del compuesto (IV) en el esquema de reacción 1 es condensado con el compuesto (II) y el compuesto (III) en presencia de un catalizador para sintetizar el compuesto (Ib). Mientras que el solvente para esta reacción no está limitado particularmente siempre y cuando proceda la reacción, se utilizan, por ejemplo, los solventes de amina

aromática, solventes de hidrocarburo halogenado, solventes de hidrocarburo alifático, solventes de hidrocarburo aromático, solventes de éter, solventes de amida, solventes de nitrilo, una mezcla de dos o más clases de los mismos y similares. De éstos, son preferibles el acetonitrilo, tolueno y similares. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 100°C, preferiblemente de 50°C a 60°C. El tiempo de reacción es generalmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 2 horas a 3 horas.

En la reacción mencionada anteriormente, como el grupo protector representado por P', se pueden mencionar aquellos similares al grupo protector mencionado anteriormente que es representado por P.

La mezcla de estereoisómeros de los compuestos de forma endo y forma exo obtenidos en el esquema de reacción 1 o el esquema de reacción 2 (Ia o Ib) se puede aislar y purificar por medios conocidos, tal como el fraccionamiento, cristalización, cromatografía y similares.

Esquema de reacción 3



en donde $R^{6'}$ es (1) (un grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s))-carbonilo, (2) alquenilcarbonilo que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (3) alquilcarbonilo que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s) y (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) y los otros símbolos son como se definiera anteriormente.

El esquema de reacción 3 se refiere a la remoción del grupo protector en una mezcla de estereoisómeros de los compuestos de forma endo y forma oxo ((Ia) o (Ib)), o en estereoisómeros aislados de los mismos. El grupo protector se puede retirar de acuerdo con métodos conocidos *per se*, tal como el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición (1999), realizado por Theodora W. Greene, Meter G. M. Wuts, publicado por Wiley-Interscience y similares.

El compuesto (Ic) se puede obtener por medio de un método que comprende hacer reaccionar el compuesto (VI) con el compuesto (VII) en presencia de un agente condensador, adecuado y, donde sea necesario, una base. La cantidad del compuesto (VII) a utilizarse es de aproximadamente 1.0 mol a 1.5 mol, de preferencia de aproximadamente 1.1 mol a 1.2 mol, por 1.0 mol del compuesto (VI). La cantidad del agente condensador a utilizarse es de aproximadamente 1.0 a 1.5 mol, de preferencia de aproximadamente 1.1 mol a 1.3 mol, por 1.0

mol del compuesto (VI). Como el agente condensador se pueden mencionar, por ejemplo, las carbodiimidas (DCC (es decir, 1,3-diciclohexilcarbodiimida), WSC (es decir, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), DIC (es decir, clorhidrato de 2-dimetilaminoisopropilcloruro) etcétera), derivados de ácido fosfórico (por ejemplo, cianofosfato de dietilo, azida de difenilfosforilo, BOP-CL (es decir, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo) etcétera) y similares. La cantidad de la base a utilizarse es de aproximadamente 2.0 mol a 5.0 mol, de preferencia de aproximadamente 3.0 mol a 4.0 mol, por 1.0 mol del compuesto (VI). Como la base se utilizan, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares, aminas terciarias tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilforfolina y similares, amoniaco o una mezcla de dos o más clases de los mismos y similares. Además, el compuesto (Ic) también se puede obtener por medio de un método que comprende hacer reaccionar el compuesto (VI) con un derivado reactivo del compuesto (VII) (por ejemplo, haluros ácidos, anhídridos ácidos, ésteres activos, ésteres, imidazolidas ácidas, acidazidas, etcétera) y similares.

Ventajosamente, esta reacción se lleva a cabo sin

solvente o en presencia de un solvente inerte para la reacción. Mientras que el solvente no está limitado particularmente siempre y cuando proceda la reacción, se utilizan, por ejemplo, solventes de amina aromática, solventes de hidrocarburo halogenado, solventes de hidrocarburo alifático, solventes de hidrocarburo aromático, solventes de éter, solventes de amida, solventes de nitrilo, una mezcla de dos o más clases de los mismos y similares. De éstos, son preferibles el acetonitrilo, la N,N-dimetilformamida y similares. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 40°C, preferiblemente a temperatura ambiente (de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C, de manera más preferible de aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C). El tiempo de reacción es generalmente de 0.5 horas a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 2 horas.

El compuesto (Ic) puede convertirse a la forma oxidada, correspondiente mediante el tratamiento con un agente oxidante, tal como dióxido de manganeso, DDQ (es decir, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) y similares.

En cualquier caso, cuando se desea adicionalmente, el compuesto (I) puede sintetizarse por medio de las reacciones conocidas, solas de desprotección, acilación, alquilación, hidrogenación, oxidación, reducción, extensión de cadenas de carbono o reacción de intercambio de sustituyentes o en una combinación de dos o más de estas

reacciones. Como estas reacciones, se emplea, por ejemplo, el método descrito en Shinjikkenkagakukoza 14, volumen 15, 1977 (Maruzen Press) y similares.

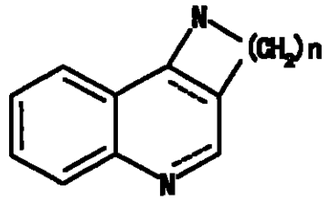
El compuesto (I) obtenido de esta manera puede aislarse y purificarse de la mezcla de reacción por medios conocidos *per se*, tal como extracción, concentración, neutralización, filtración, destilación, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa delgada, cromatografía líquida de alto desempeño preparativa (CLAR), cromatografía líquida, preparativa a presión moderada (CL preparativa a presión moderada) y similares.

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

El compuesto (I), una sal del mismo y un profármaco del mismo de acuerdo con la presente invención (algunas veces serán abreviados más adelante como el compuesto de la presente invención) tienen una acción antagonista, superior

del receptor de NK2. El compuesto de la presente invención muestra baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción de fármacos, carcinogenecidad) y es seguro.

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



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

--- representa un enlace individual o un enlace doble y una sal del mismo tienen una acción antagonista, potente del receptor de NK2 y son seguros y tienen una duración superior (por ejemplo, capacidad de absorción, metabolismo, cinética in vivo).

Los compuestos de la presente invención que tienen una acción antagonista, superior del receptor de NK2 son útiles como agentes para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tales como inflamación o enfermedades alérgicas (por ejemplo, atropia, dermatitis, herpes, psoriasis, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esputo, rinitis, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis,

esclerosis múltiple, conjuntivitis, cistitis y similares), dolor, migraña, dolor neurálgico, prurito, tos y además las enfermedades en el sistema nervioso central [por ejemplo, esquizofrenia, Parkinsonismo, melancolía, neurosis por ansiedad, neurosis compulsiva, trastorno de pánico, demencia (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y similares) y similares], enfermedades gastrointestinales [por ejemplo, enfermedades gastrointestinales, funcionales (por ejemplo, síndrome de intestino irritable, dispepsia no ulcérica y similares), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, anormalidades causadas por bacterias gram-negativas, hélicas que son positivas en ureas (por ejemplo, Helicobacter pylori y similares) (por ejemplo, gastritis, ulcera gástrica y similares) y similares], vómito, urinación anormal (por ejemplo, polaquiuria, incontinencia urinaria y similares), enfermedades circulatorias (por ejemplo, angina de pecho, hipertensión, insuficiencia cardiaca, trombosis y similares), anormalidad inmune, cáncer, infección por VIH, enfermedades cardiovasculares, dermatitis solar, insuficiencia sexual, ataxia, disgnosia o trastorno del ritmo cardiaco y similares en mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, hámsters, conejos, gatos, perros, bovinos, ovejas, monos, humano y similares).

De éstos, son útiles como agentes para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, funcionales (por ejemplo, síndrome de

intestino irritable, dispepsia no ulcérica y similares).

Cuando el compuesto de la presente invención se administra como un agente farmacéutico a mamíferos tales como humanos y similares, la administración incluye generalmente, por ejemplo, la administración oral como tabletas, cápsulas (inclusive cápsulas suaves, microcápsulas), polvos, gránulos y similares y la administración parenteral como inyección, supositorio, píldoras y similares. El término "parenteral" incluye la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraórganos, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, rectal, vaginal, intraperitoneal, intratumoral, próxima a los tumores y similares y la administración directa a una lesión.

Mientras que la dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la ruta de administración, síntomas y similares, ésta es, por ejemplo, de 0.01-1000 mg/kg de peso corporal/día, de preferencia de 0.01-100 mg/kg de peso corporal/día, más preferiblemente de 0.5-100 mg/kg de peso corporal/día, de manera particularmente preferible de 0.1-10 mg/kg de peso corporal/día, de manera adicionalmente preferible de 1-50 mg/kg de peso corporal/día, de manera particularmente preferible de 1-25 mg/kg de peso corporal/día para, por ejemplo, la administración oral a pacientes con síndrome de intestino irritable (adulto, peso corporal de 40 a 80 kg: por ejemplo, 60 kg). Esta cantidad puede

276

administrarse una vez al día o en 2 o 3 porciones al día.

El compuesto de la presente invención puede mezclarse con portadores farmacológicamente aceptables y puede administrarse por la ruta oral o parenteral como preparaciones sólidas tales como tabletas, cápsulas, gránulos, polvos y similares; o preparaciones líquidas tales como jarabes, inyecciones y similares.

Como el portador farmacológicamente aceptable, se utilizan varios portadores orgánicos o inorgánicos que se utilizan convencionalmente como materiales de partida de preparaciones, los cuales se agregan como excipientes, lubricantes, sustancias aglutinantes y desintegrantes para preparaciones sólidas; solvente, auxiliar de disolución, agente de suspensión, agente de isotonicidad, amortiguador y agente calmante para preparaciones líquidas; y similares. Donde sea necesario, también se pueden utilizar aditivos para preparaciones tales como conservadores, antioxidantes, agentes colorantes, dulcificantes y similares.

Mientras que la composición farmacéutica varía dependiendo de la forma de dosificación, método de administración, portador y similares, la composición puede producirse al agregar el compuesto de la presente invención en una proporción generalmente de 0.01-100% (p/p), preferiblemente de 0.1-95% (p/p), de la cantidad total de la preparación de acuerdo con un método convencional.

. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede utilizarse en combinación con otros ingredientes activos (que serán abreviados más adelante como fármaco concomitante).

Mientras que el compuesto de la presente invención muestra una acción antagonista, superior del receptor de NK2 cuando se utiliza como un agente individual, su efecto puede ser mejorado aún más mediante el uso junto con uno o más de los fármacos concomitantes (uso combinado de múltiples agentes).

Como el fármaco concomitante se pueden mencionar, por ejemplo, los siguientes.

(1) agentes terapéuticos para diabetes

Preparaciones de insulina [por ejemplo, preparaciones de insulina de origen animal extraídas de páncreas de animales de la especie bovina o porcina; preparaciones de insulina de origen humano sintetizadas por medio de una técnica de ingeniería genética utilizando Escherichia coli o una levadura; zinc insulínico; insulina de zinc de protamina; un fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1, etcétera) y similares], agentes mejoradores de la resistencia de la insulina (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o su maleato, JTT-501, MCC-555, YM-440, GI-262570, KRP-297, FK-614, CS-011 etcétera), inhibidores de α-glucosidasa (por ejemplo,

voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, etcétera), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina, etcétera), sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, etcétera) y otros secretagogos de insulina (por ejemplo, repaglinida, senaglinida, mitiglinida o su hidrato de sal cálcica, GLP-1, nateglinida, etcétera), inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, etcétera), agonistas de β3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, etcétera), antagonistas de amirina (por ejemplo, pramlintida, etcétera), inhibidores de fosfotirosina-fosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico, etcétera), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glicógeno-fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón, etcétera), SGLT (es decir, co-transportador de sodio-glucosa) inhibidores (por ejemplo, T-1095, etcétera) y similares.

(2) agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas

Inhibidores de aldosa-reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, fidarestat (SNK-860), minalrestat (ARI-509), CT-112, etcétera), factores neurotróficos (por ejemplo, NGF, NT-3, etcétera), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT-945, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (AL-766), EXO-266, etcétera),

215
279

depuradores de oxígeno activo, por ejemplo, ácido tióctico, etcétera), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, etcétera) y similares.

(3) Agentes antihiperlipidémicos

Compuestos de estatina los cuales son inhibidores de la síntesis de colesterol (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina o sus sales (por ejemplo, sal sódica, etcétera) etcétera), inhibidores de escualeno-sintasa o compuestos de fibrato que tienen una acción disminuyente de triglicéridos (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato, etcétera) y similares.

(4) Agentes hipotensivos

Inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril, etcétera), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, losartan, candesartan-cilexetilo, etcétera), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, etcétera), clonidina y similares.

(5) Agentes antiobesidad

Fármacos antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramon, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex, etcétera), inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, etcétera),

agonistas de β3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, etcétera), péptidos anorécticos (por ejemplo, leptina, CNTF (Factor Neurotrófico Ciliar) etcétera), agonistas de colecistoquinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849 etcétera) similares.

(6) Agentes diuréticos

Derivados de xantina (por ejemplo, teobromuro y salicilato de sodio, teobromuro y salicilato de calcio, etcétera), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, plitiazida, meticlotiazida etcétera), preparaciones anti-aldosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno etcétera), inhibidores de carbonato-deshidratasa (por ejemplo, acetazolamida etcétera), preparaciones de clorobenzensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida, etcétera), azosemida, isosorbido, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

(7) Agentes quimioterapéuticos

Agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida etcétera), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo etcétera), antibióticos carcinostáticos (por ejemplo, mitomicina, adriamicina, etcétera), carcinostáticos derivados de plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, Taxol, etcétera), cisplatina,

carboplatina, etoposida y similares. Particularmente, derivados de 5-fluorouracilo tales como Furtulon, Neo-Furtulon y similares.

(8) Agentes inmunoterapéuticos

Componentes derivados de microorganismos o bacterias (por ejemplo, derivados de dipéptidos de muramilo, Picibanilo, etcétera), polisacáridos imunoreforzadores (por ejemplo, lentinan, esquizofilan, crestin, etcétera), citocinas diseñadas genéticamente (por ejemplo, interferones, interleucinas (IL), etcétera) agentes estimuladores de colonias (por ejemplo, factor de estimulación de colonias de granulocitos, eritropoyetina etcétera) y similares. Particularmente, IL-1, IL12 y similares.

(9) Agentes farmacéuticos que se confirmó que muestran un efecto mejorador de la caquexia en un modelo animal o en el uso clínico

Derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol) [Journal of Clinical Oncology, volumen 12, página 213-225, (1994)], agente farmacéutico de metoclopramida, agentes farmacéuticos de tetrahidrocanabinol (las bibliografías son como se mencionara anteriormente), mejoradores del metabolismo de grasas (por ejemplo, ácido icosapentanóico, etcétera) British Journal of Cancer, volumen 68, página 314-318 (1993)] hormona de crecimiento, IGF-1, anticuerpos contra TNF-α, LIF, IL-6 y oncostatina M, los

cuales son los factores que introducen la caquexia y similares.

(10) Antiflogísticos

Agentes esteroidales (por ejemplo, dexametasona, etcétera), hialuronato de sodio, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina, cetoprofeno, loxoprofeno, meloxicam, ampiroxicam, celecoxib, rofecoxib, etcétera) y similares.

(11) Otros

Inhibidores de glicación (por ejemplo, ALT-711 etcétera), estimuladores de la regeneración de nervios (por ejemplo, Y-128, VX853, prosapéptido, etcétera), fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, antidepresivos tales como desipramina, amitriptilina, imipramina, furoxetina, paroxetina, doxepina, carbamazepina, etcétera), anticonvulsivos (por ejemplo, lamotrigina), antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), ligandos de receptores de acetilcolina (por ejemplo, ABT-594), antagonistas de receptores de endotelina (por ejemplo, ABT-627), inhibidores de la captación de monoamina (por ejemplo, tramadol), inhibidores de la captación de indolamina (por ejemplo furoxetina, paroxetina), analgésicos narcóticos (por ejemplo, morfina), agonistas de receptores de GABA (por ejemplo, gabapentina), inhibidores de la captación de GABA (por ejemplo, tiagabina), agonistas de receptores de α_2 (por

ejemplo, clonidina) analgésicos focales (por ejemplo, capsaicina), inhibidores de la proteína-cinasa C (por ejemplo, LY-333531), anxiolíticos (por ejemplo, benzodiazepinas), inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil), agonistas de receptores de dopamina (por ejemplo, apomorfina), agentes anticolinérgicos, bloqueadores de receptores de α_1 (por ejemplo, tamsulosin) relajantes musculares (por ejemplo, baclofen y similares), abridores de canales de potasio (por ejemplo, nicorandil), bloqueadores de canales de potasio (por ejemplo, nifedipina), fármacos profilácticos y/o terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, donepezil, rivastigmina, galantamina), fármacos terapéuticos para Parkinsonismo (por ejemplo, L-dopa), antitrombóticos (por ejemplo, aspirina, cilostazol), antagonistas de receptores de NK2, fármacos terapéuticos para la infección por VIH (por ejemplo, saquinavir, zidovudina, lamivudina, nevirapina), fármacos terapéuticos para enfermedades pulmonares, obstructivas, crónicas (por ejemplo, salmeterol, bromuro de tiotropio, cilomilast) y similares.

Para el uso combinado del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, la sincronización de la administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringida. El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden

administrarse simultáneamente a un sujeto de administración o pueden administrarse en diferentes momentos. La dosis del fármaco concomitante puede determinarse de acuerdo con la dosis utilizada clínicamente y puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, ruta de administración, enfermedad, combinación y similares.

El modo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido particularmente y es suficiente si el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se combinan en la administración. Los ejemplos de este modo de administración incluyen los siguientes:

(1) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen simultáneamente para proporcionar una preparación individual la cual es administrada. (2) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para proporcionar dos clases de preparaciones las cuales se administran simultáneamente por la misma ruta de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para proporcionar dos clases de preparaciones, las cuales son administradas por la misma ruta de administración solo que en momentos diferentes. (4) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante son producidos por separado para proporcionar dos clases de preparaciones,

las cuales son administradas simultáneamente por rutas de administración diferentes. (5) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante son producidos por separado para proporcionar dos clases de preparaciones las cuales son administradas por diferentes rutas de administración solo que en momentos diferentes (por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante son administrados en este orden o en orden inverso) y similares. A continuación, estos modos de administración son abreviados colectivamente como el agente concomitante de la presente invención.

El agente concomitante de la presente invención tiene baja toxicidad y, por ejemplo, el compuesto de la presente invención o (y) el fármaco concomitante mencionado anteriormente se puede mezclar, de acuerdo con un método conocido *per se*, con un portador farmacológicamente aceptable para proporcionar composiciones farmacéuticas, por ejemplo, tabletas (que incluyen una tableta revestida con azúcar, tableta revestida con película), polvos, gránulos, cápsulas (inclusive una cápsula suave), soluciones, inyecciones, supositorios, agentes de liberación sostenida y similares, los cuales pueden administrarse de manera segura por la ruta oral o parenteral (por ejemplo, local, recto, vena y similares).

Como un portador farmacológicamente aceptable, el

282

286

cual puede utilizarse para preparar el agente concomitante de la presente invención, se pueden utilizar aquellos similares a los portadores para las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente de la presente invención.

La relación de combinación del compuesto de la presente invención con respecto al fármaco concomitante en el agente concomitante de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, ruta de administración, enfermedades y similares.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente concomitante de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación y usualmente está en el rango de aproximadamente 0.01 a 100% en peso, de preferencia de aproximadamente 0.1 a 50% en peso, de manera adicionalmente preferible de aproximadamente 0.5 a 20% en peso, en base a la preparación completa.

El contenido del fármaco concomitante en el agente concomitante de la presente invención difiere dependiendo de la forma de la preparación y está usualmente en el rango de aproximadamente 0.01 a 100% en peso, de preferencia de aproximadamente 0.1 a 50% en peso, de manera adicionalmente preferible de aproximadamente 0.5 a 20% en peso, en base a la preparación completa.

El contenido de aditivos tal como el portador y

similares en el agente concomitante de la presente invención difiere dependiendo de la forma de una preparación y usualmente en el rango de aproximadamente 1 a 99.99% en peso, de preferencia aproximadamente 10 a 90% en peso, en base a la preparación completa.

En el caso cuando el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante son preparados por separado respectivamente, se pueden adoptar los mismos contenidos.

La dosis del agente concomitante de la presente invención difiere dependiendo de la clase del compuesto de la presente invención, edad, peso corporal, condición, forma del fármaco, método de administración, período de administración y similares y, por ejemplo, para un paciente que sufre del síndrome de intestino irritable (adulto, peso corporal: aproximadamente 60 kg), el agente de combinación se administra por la ruta oral, generalmente en una dosis de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1000 mg/kg/día, de preferencia de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg/día, de manera más preferible de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, de manera particular de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg/día, de manera especial de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 30 mg/kg/día, en términos del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, respectivamente, una vez o varias

dosis divididas en un día. Por supuesto, puesto que la dosis descrita anteriormente varía dependiendo de varias condiciones, algunas veces pueden ser suficientes cantidades más pequeñas que la dosis mencionada anteriormente, además, algunas veces tienen que administrarse cantidades superiores a ese rango.

La cantidad del fármaco concomitante puede establecerse en cualquier valor a menos que sus efectos colaterales sean problemáticos. La dosis diaria en términos del fármaco concomitante difiere dependiendo de la gravedad, edad, sexo, peso corporal, diferencia de sensibilidad del sujeto, período de administración, intervalo y carácter, farmacología, clase de la preparación farmacéutica, clase del ingrediente efectivo y similares y no está restringida particularmente y la cantidad del fármaco está, en el caso de la administración oral, por ejemplo, usualmente en el rango de aproximadamente 0.001 a 2000 mg, de preferencia de aproximadamente 0.01 a 500 mg, de manera adicionalmente preferible de aproximadamente 0.1 a 100 mg, por 1 kg de peso corporal de un mamífero y ésta se administra usualmente de una a 4 porciones divididas al día.

Para la administración del agente concomitante de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede administrarse después de la administración del fármaco concomitante o el fármaco concomitante puede administrarse

después de la administración del compuesto de la presente invención, aunque pueden administrarse simultáneamente. Cuando se administran en un intervalo de tiempo, el intervalo difiere dependiendo del ingrediente efectivo a administrarse, la forma del fármaco y el método de administración y, por ejemplo, cuando el fármaco concomitante es administrado primero, se ejemplifica un método en el cual el compuesto de la presente invención es administrado dentro de un rango de tiempo de 1 minuto a 3 días, preferiblemente de 10 minutos a 1 día, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del fármaco concomitante. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, se ejemplifica un método en el cual el fármaco concomitante es administrado dentro de un rango de tiempo de 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 10 minutos a 6 horas, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del compuesto de la presente invención.

Ejemplos

La presente invención es descrita más adelante con mayor detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos de Preparación y Ejemplos Experimentales, los cuales no deben considerarse como limitantes.

En los siguientes Ejemplos de Referencia y

Ejemplos, "%" significa porcentaje en peso, a menos que se especifique de otra manera.

Los espectros de RMN-^{1}H se midieron con tetrametilsilano como estándar interno, utilizando un espectrómetro Varian Gemini-200^{MR} (200 MHz), espectrómetro Mercury-300^{MR} (300 MHz) o espectrómetro Bruker AVANCE AV300^{MR} (300 MHz). Todos los valores δ se muestran en ppm.

Otras abreviaciones utilizadas en la especificación significan lo siguiente.

s: singulete

d: doblete

dd: doblete de dobletes

t: triplete

q: cuarteto

m: multiplete

br: amplio

J: constante de acoplamiento

Hz: Hertzios

DMF: N,N-dimetilformamida

$CDCl_3$: cloroformo deuterado

DMSO-d_6: sulfóxido de dimetilo-d_6

Boc: terc-butoxicarbonilo

Cbz: benciloxicarbonilo

$MgSO_4$: sulfato de magnesio

Na_2SO_4: sulfato de sodio

287
291

WSC: clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)-carbodiimida

HOBt: monohidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol

DEPC: cianofosfato de dietilo

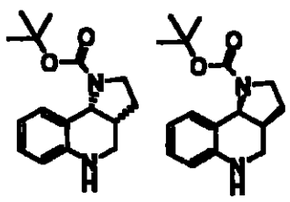
$Dy(OTf)_3$: triflato de disprosio

TFA: ácido trifluoroacético

A temperatura ambiente significa generalmente el rango de aproximadamente 10°C a 35°C, pero no está limitado particularmente en un sentido estricto.

Ejemplo de Referencia 1

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



Se disolvió el sodio (1.2 g, 50 mmol) en metanol (15 ml), se agregó anilina (0.9 g, 10 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Esta mezcla se agregó a una suspensión de paraformaldehído (0.42 g, 14 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión

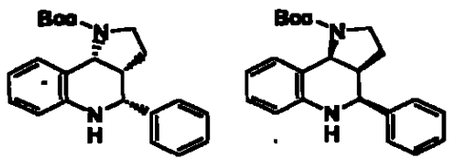
reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 ml), se agregó 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (850 mg, 5 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 18 horas. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (9:1-4:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 12%) como una forma amorfa.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.48 (9H; d, J=6.1 Hz), 1.76-2.01 (2H, m), 2.23-2.45 (1H, m), 3.13-3.57 (5H, m), 5.09 (1H, dd, J=47.2, 4.0 Hz), 6.54-6.85 (2H, m), 7.10-7.23 (2H, m).

CL/EM (ESI) m/z: 275 (MH^+).

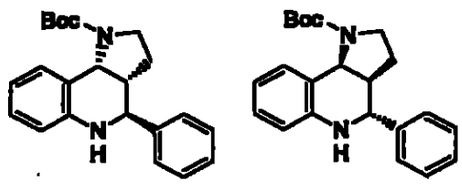
Ejemplo de Referencia 2

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



y

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



El benzaldehido (2.92 g, 28 mmol), anilina (2.56 g, 28 mmol), 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (3.4 g, 25 mmol) y $Dy(OTf)_3$ (0.61 g, 1.38 mmol) se agitaron en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (150 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (4:1, v/v). El compuesto del título (3aR*,4R*,9bR*) (2.7 g, 31%) se obtuvo como una forma amorfa a partir de la primera fracción eluida.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.42-1.62 (10H, m), 2.08-2.28 (1H, m), 2.52-2.59 (1H, m), 3.32-3.49 (2H, m), 3.92 (1H, m), 4.74 (1H, m), 5.36 (1H, dd, J=42.8, 7.0 Hz), 6.58 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.78 (1H, m), 6.98-7.13 (1H, m), 7.23-7.49 (5H, m), 7.55-7.72 (1H, m).

CL/EM (ESI) m/z: 351(MH^+).

El compuesto del título (3aR*,4S*,9bR*) (4.0 g, 46%) se obtuvo como una forma amorfa a partir de la segunda fracción eluida.

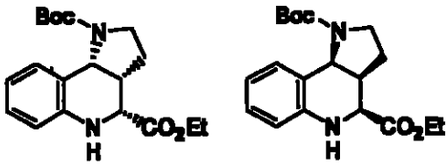
RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.49 (9H, s), 2.03-2.13 (2H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 3.50 (1H, s amplio), 4.21-4.24 (1H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 4.83 (1H, s amplio), 6.57 (1H, d,

290
294

J=7.6 Hz), 6.65-6.79 (1H, m), 7.05-7.34 (6H, m), 7.49 (1H, s). CL/EM (ESI) m/z: 351(MH^+).

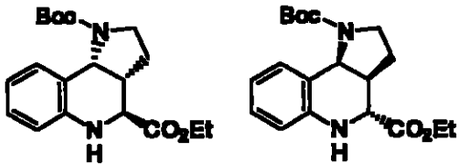
Ejemplo de Referencia 3

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



y

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



A una solución de glioxilato de etilo (50% de solución de tolueno, 13.76 g, 67.4 mmol) y anilina (5.6 ml, 61.3 mmol) en tolueno (250 ml) se agregó sulfato de magnesio (3.95 g, 32.85 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Una solución de 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (10.37 g, 61.3 mmol) en tolueno (50 ml) y triflato de escandio (1.47 g, 3.0 mmol) se agregó a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El

294
295

extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (4:1-2:1, v/v). El compuesto del título (3aR*,4R*,9bR*) (9.83 g, 46%) se obtuvo como un aceite a partir de la primera fracción eluida.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.33 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.73-2.10 (2H, m), 2.82-2.99 (1H, m), 3.22-3.64 (2H, m), 4.20-4.38 (4H, m), 5.29 (1H, dd, J=21.2 Hz, 8.0 Hz), 6.57 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.72 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.04 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J=36.0 Hz, 6.8 Hz).

CL/EM (ESI) m/z: 347 (MH^+).

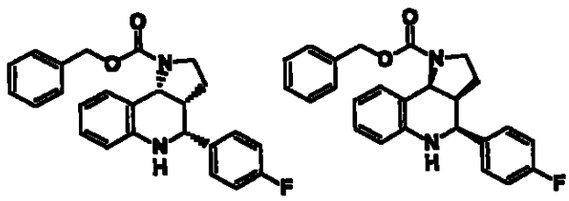
El compuesto del título (3aR*,4S*,9bR*) (6.99 g, 33%) se obtuvo como un aceite a partir de la segunda fracción eluida.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.23 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.52 (9H, s), 2.00-2.17 (2H, m), 2.84-2.99 (1H, m), 3.25-3.63 (2H, m), 3.89 (1H, s), 4.10-4.25 (3H, m), 5.00 (1H, s amplio), 6.56 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.72 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.03 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.54 (1H, s amplio).

CL/EM (ESI) m/z: 347 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 4

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



El 4-fluorobenzaldehído (700 mg, 5.6 mmol), anilina (525 mg, 5.6 mmol), N-Cbz-4-aminobutilaldehído-dimetilacetal (1.5 g, 5.6 mmol) y $Dy(OTf)_3$ (170 mg, 0.19 mmol) se agitaron a 60°C durante 2 horas en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (4:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (540 mg, 24%) como una forma amorfa.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.99-2.34 (1H, m), 2.43-2.61 (1H, m), 3.28-3.54 (2H, m), 3.82-3.94 (1H, m), 4.71 (1H, d, J=2.2 Hz), 5.09-5.54 (3H, m), 6.58 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.63-6.82 (1H, m), 7.07 (3H, t, J=8.5 Hz), 7.20-7.76 (9H, m).

CL/EM (ESI) m/z: 403 (MH^+).

Utilizando diversos aldehídos en lugar del benzaldehído del Ejemplo de Referencia 2, glioxilato de etilo del Ejemplo de Referencia 3 y 4-fluorobenzaldehído del Ejemplo de Referencia 4 así como también diversas anilinas

293
297

sustituidas en lugar de anilina, se sintetizaron los derivados de 2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina sustituida. Los compuestos sintetizados se muestran en la Tabla 1

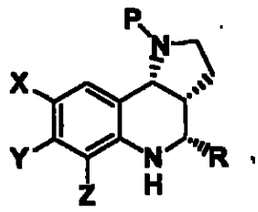


Tabla 1

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

16	Boc	fenilo	H	H	Me
17	Cbz	4-fluorofenilo	H	H	H
18	Boc	4-fluorofenilo	F	H	H
19	Cbz	4-clorofenilo	H	H	H
20	Cbz	4-tolilo	H	H	H
21	Boc	4-cianofenilo	H	H	H
22	Boc	4-(metiltio)fenilo	H	H	H
23	Cbz	3-clorofenilo	H	H	H
24	Cbz	2-clorofenilo	H	H	H
25	Cbz	1-naftilo	H	H	H
26	Boc	2-furilo	H	H	H
27	Boc	3-furilo	H	H	H
28	Boc	2-metil-3-furilo	H	H	H
29	Boc	2-tienilo	H	H	H
30	Boc	3-tienilo	H	H	H
31	Cbz	piridin-2-ilo	H	H	H
32	Boc	piridin-3-ilo	H	H	H
33	Cbz	piridin-4-ilo	H	H	H
34	Boc	1-Cbz-pirrol-2-ilo	H	H	H
35	Cbz	1-Boc-pirrol-3-ilo	H	H	H
36	Cbz	1-metilpirrol-2-ilo	H	H	H
37	Cbz	1-pivaloiloximetil-imidazol-2-ilo	H	H	H
38	Cbz	1-pivaloiloximetil-imidazol-4-ilo	H	H	H
39	Boc	1,3-tiazol-2-ilo	H	H	H
40	Boc	1,3-tiazol-5-ilo	H	H	H

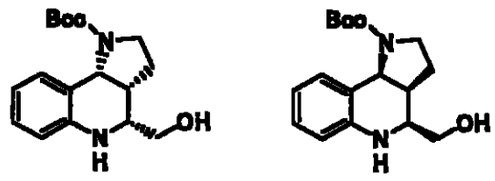
299 295

41	Boc	1,3-oxazol-4-ilo	H	H	H
42	Boc	etilo	H	H	H
43	Cbz	propilo	H	H	H
44	Cbz	isopropilo	H	H	H
45	Boc	ciclopropilo	H	H	H
46	Cbz	isobutilo	H	H	H
47	Cbz	terc-butilo	H	H	H
48	Cbz	butilo	H	H	H
49	Cbz	hexilo	H	H	H
50	Boc	benciloximetilo	H	H	H
51	Cbz	(terc-butoxicarbonil)(metil)-aminometilo	H	H	H
52	Boc	4-(N-Cbz-piperidinilo)	H	H	H
53	Boc	N-Cbz-aminometilo	H	H	H
54	Boc	2-(N-Cbz-aminoetilo)	H	H	H
55	Boc	tetrahidro-2H-piran-4-ilo	H	H	H
56	Cbz	1-(4-metoxibencil)imidazol-2-ilo	H	H	H
57	Cbz	1-(4-metoxibencil)pirazol-5-ilo	H	H	H
58	Cbz	1-(tritil)pirazol-5-ilo	H	H	H
59	Cbz	1-tritil-1H-1,2,4-triazol-5-ilo	H	H	H
60	Boc	etoximetilo	H	H	H
61	Boc	etoxicarbonilo	H	H	H

300 296

Ejemplo de Referencia 5

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



A una solución de cloruro de calcio (12.5 g, 113.1 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano-etanol (200 ml-200 ml) se agregó borohidruro de sodio (8.5 g, 226.2 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Una solución de (3aR*,4R*,9bR*)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-etilo (14.6 g, 46.6 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregó a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo se agregaron y la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (1:9, v/v) para proporcionar el compuesto del título (326 mg, 96%) como un aceite.

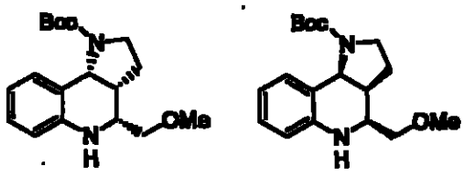
RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.53 (9H, d, J=11.8 Hz), 1.67-2.48 (4H, m), 3.22-3.83 (5H, m), 4.17 (1H, s amplio), 5.21 (1H, dd, J=22.0, 7.8 Hz), 6.53 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.71 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.03

(1H, t, J=7.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J=31.2, 7.0 Hz).

CL/EM (ESI) m/z: 305 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 6

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



A una solución del compuesto (8.34 g, 27.4 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 5 en tetrahidrofurano (250 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 1.21 g, 32.8 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó yoduro de metilo (2.04 ml, 32.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (1:2, v/v) para proporcionar el compuesto del título (8.11 g, 93%) como un aceite de color amarillo pálido.

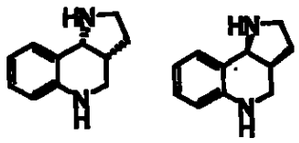
RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.53 (9H, d, J=11.4 Hz), 1.66-2.09 (2H, m), 2.28-2.47 (1H, m), 3.24-3.55 (4H, m), 3.41 (3H, s), 3.70-3.82 (1H, m), 4.10-4.22 (1H, m), 5.21 (1H, dd, J=22.2, 7.6 Hz),

6.51 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.71 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.02 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.55 (1H, dd, J=34.0 y 7.4 Hz).

CL/EM (ESI) m/z: 319 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 7

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



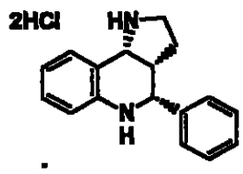
El compuesto (160 mg, 0.58 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Los materiales insolubles se separaron por medio de la decantación, se suspendieron en acetato de etilo y se agregó una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio. Esto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó. El residuo se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 69%) como una forma amorfa.

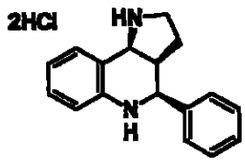
RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.57-1.72 (1H, m), 2.08-2.24 (1H, m), 2.36-2.59 (1H, m), 2.84 (1H, t, J=11.1 Hz), 2.91-3.01 (1H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.55-3.77 (1H, m), 3.95-4.09 (2H, m), 6.56-6.80 (2H, m), 7.02-7.42 (2H, m).

CL/EM (ESI) m/z: 175 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 8

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





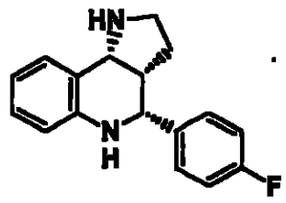
El (3aR*,4R*,9bR*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-carboxilato de terc-butilo (2.65 g, 7.56 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4N en acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los cristales precipitados se recolectaron por medio de la filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2.60 g, 77%).

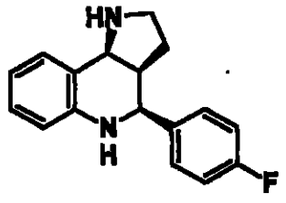
RMN-^{1}H (DMSO-d_6)δ: 1.33-1.45 (1H, m), 1.88-2.04 (1H, m), 2.81-2.92 (1H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 4.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 4.98-5.46 (3H, m), 6.76 (1H, t, J=7.1 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.32 (2H, dd, J=17.9, 7.4 Hz), 7.38-7.49 (4H, m), 8.55 (1H, s amplio), 10.33 (1H, s amplio).

CL/EM (ESI) m/z: 251 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 9

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





Una mezcla de (3aR*,4R*,9bR*)-4-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1.24 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (50% acuoso, 0.3 g) en etanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se filtró y la mezcla se lavó con etanol. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (350 mg, aproximadamente 100%) como un aceite.

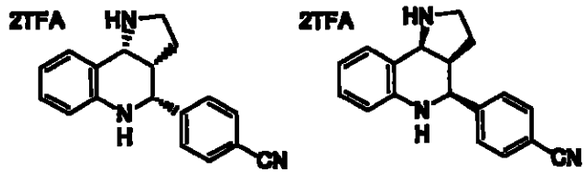
RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.34-1.44 (1H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 2.51-2.70 (1H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 2.86-2.97 (1H, m), 3.76 (1H, s), 4.52 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.62 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.53-6.70 (1H, m), 6.78-6.84 (1H, m), 6.97-7.12 (3H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.37-7.46 (2H, m).

CL/EM (ESI) m/z: 269 (MH^+).

301
305

Ejemplo de Referencia 10

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



El (3aR*,4R*,9bR*)-4-(2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-carboxilato de terc-butilo (670 mg, 1.78 mmol) se disolvió en cloroformo (1 ml), se agregó ácido trifluoroacético (1.0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se suspendió en cloroformo y el solvente se evaporó nuevamente. El residuo se lavó con éter y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (710 mg, 79%) como cristales incoloros.

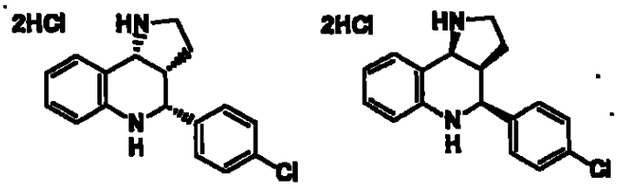
RMN-^{1}H (DMSO-d_6)δ: 1.29-1.45 (1H, m), 1.81-2.02 (1H, m), 2.81-3.20 (3H, m), 4.69 (1H, d, J=3.2 Hz), 4.97-5.13 (1H, m), 6.29 (1H, s amplio), 6.65 (1H, s amplio), 6.71-6.94 (2H, m), 7.10-7.33 (1H, m), 7.59-8.10 (5H, m), 8.54 (1H, s amplio), 9.70 (1H, s amplio).

CL/EM (ESI) m/z: 276 (MH^+).

302
306

Ejemplo de Referencia 11

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



A una mezcla del (3aR*,4R*,9bR*)-4-(4-clorofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-carboxilato de bencilo (730 mg, 1.75 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (50% acuoso, 0.3 g) en etanol (10 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en metanol (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con metanol acuoso y el producto filtrado se concentró. El residuo se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo como un aceite. (350 mg, aproximadamente 100%).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.28-1.48 (1H, m), 1.86-2.03 (1H, m), 2.79-2.93 (1H, m), 2.95-3.20 (2H, m), 4.18 (1H, s amplio), 4.61 (1H, s), 5.02 (1H, s), 6.22 (1H, s amplio), 6.76 (1H, t, J=7.4 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.32 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.38-7.75 (4H, m), 8.59 (1H, s amplio), 10.6 (1H, s amplio).

CL/EM (ESI) m/z: 285 (MH^+).

303
302

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

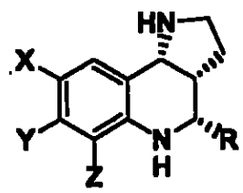


Tabla 2

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

304
308

15	fenilo	H	H	Cl	2HCl
16	fenilo	H	H	Me	2HCl
17	4-fluorofenilo	H	H	H	-
18	4-fluorofenilo	F	H	H	2HCl
19	4-clorofenilo	H	H	H	2HCl
20	4-tolilo	H	H	H	-
21	4-cianofenilo	H	H	H	2TFA
22	4-(metiltio)fenilo	H	H	H	2HCl
23	3-clorofenilo	H	H	H	2HCl
24	2-clorofenilo	H	H	H	2HCl
25	1-naftilo	H	H	H	-
26	2-furilo	H	H	H	2TFA
27	3-furilo	H	H	H	2TFA
28	2-metil-3-furilo	H	H	H	2HCl
29	2-tienilo	H	H	H	2TFA
30	3-tienilo	H	H	H	2TFA
31	piridin-2-ilo	H	H	H	-
32	piridin-3-ilo	H	H	H	3TFA
33	piridin-4-ilo	H	H	H	-
34	1-Cbz-pirrol-2-ilo	H	H	H	2TFA
35	1-Boc-pirrol-3-ilo	H	H	H	-
36	1-metilpirrol-2-ilo	H	H	H	-
37	1-pivaloiloximetil-imidazol-2-ilo	H	H	H	2HCl
38	1-pivaloiloximetil-imidazol-4-ilo	H	H	H	-
39	1,3-tiazol-2-ilo	H	H	H	2TFA

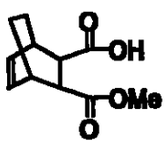
305
309

40	1,3-tiazol-5-ilo	H	H	H	2HCl
41	1,3-oxazol-4-ilo	H	H	H	2HCl
42	etilo	H	H	H	2HCl
43	propilo	H	H	H	-
44	isopropilo	H	H	H	-
45	ciclopropilo	H	H	H	2HCl
46	isobutilo	H	H	H	-
47	terc-butilo	H	H	H	-
48	butilo	H	H	H	-
49	hexilo	H	H	H	-
50	benciloximetilo	H	H	H	2HCl
51	(terc-butoxicarbonil)(metil)-aminometilo	H	H	H	-
52	4-(N-Cbz-piperidinilo)	H	H	H	2HCl
53	N-Cbz-aminometilo	H	H	H	2HCl
54	2-(N-Cbz-aminoetilo)	H	H	H	2HCl
55	tetrahidro-2H-piran-4-ilo	H	H	H	2HCl
56	1-(4-metoxibencil)imidazol-2-ilo	H	H	H	-
57	1-(4-metoxibencil)pirazol-5-ilo	H	H	H	-
58	1-(tritil)pirazol-5-ilo	H	H	H	-
59	1-tritil-1H-1,2,4-triazol-5-ilo	H	H	H	-
60	etoximetilo	H	H	H	2HCl
61	metoximetilo	H	H	H	2HCl

306
310

Ejemplo de Referencia 12

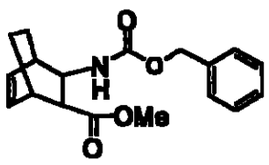
Acido cis-3-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-carboxílico



La 3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-etano-2-benzofuran-1,3-diona (10.2 g, 57.2 mmol) se suspendió en metanol (70 ml) y la suspensión se calentó bajo reflujo durante 12 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (11.6 g, 97%) como cristales.
RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.27-1.38 (2H, m), 1.47-1.64 (2H, m), 2.89-3.27 (4H, m), 3.59 (3H, s), 6.26-6.41 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 13

cis-3-{[(Benciloxi)carbonil]amino}biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-carboxilato de metilo



El compuesto (10.5 g, 50.2 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 12 se disolvió en diclorometano (150 ml), trietilamina (5.3 g, 52.7 mmol) y clorocarbonato de etilo (5.7 g, 52.7 mmol) se agregaron a -10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A esta

mezcla se agregó una mezcla de azida de sodio (6.5 g, 100 mmol), sulfato de tetrabutil-amonio (3.4 g, 10 mmol) y agua (50 ml) y la mezcla se agitó a 5°C durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, se secó (sobre Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el cis-3-(azidacarbonil)-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-carboxilato de metilo.

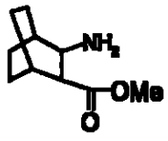
Este producto (50 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (150 ml), se agregó hidrato de ácido p-toluensulfónico (cantidad catalítica) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1.5 horas. A la mezcla de reacción se agregaron alcohol bencílico (16.2 g, 150 mmol) y (acetiloxi)(tributil)estanano (175 mg, 0.5 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 12 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (100 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (3:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (7.7 g, 46%) como cristales de la primera fracción eluida.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.13-1.62 (6H, m), 2.69-2.80 (1H, m), 3.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 3.45 (3H, s), 4.29-4.41 (1H, m), 4.96-5.13 (2H, m), 6.16 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.54 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.29-7.39 (5H, m).

308
312

Ejemplo de Referencia 14

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

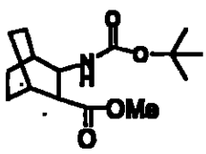


El compuesto (3.8 g, 11.5 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 13 se disolvió en metanol (50 ml) y la mezcla se agitó en presencia de paladio al 10% sobre carbón (50% acuoso, 1.0 g) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. El catalizador se filtró y el residuo se lavó con metanol. El producto filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2.35 g, aproximadamente 100%) como un aceite.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.23-2.03 (10H, m), 2.75-2.77 (1H, m), 3.34 (1H, dd, J=9.6, 3.5 Hz), 3.71 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 15

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



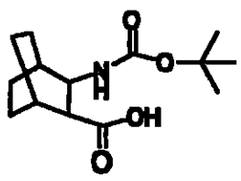
El compuesto (2.1 g, 11.5 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 14 se suspendió en diclorometano (400

ml), se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (41.6 g, 19.1 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la capa acuosa, separada se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (sobre Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (100 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (2.7 g, 83%) como una forma amorfa.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.35-1.92 (19H, m), 2.96 (1H, d, J=10.3 Hz), 3.66-3.67 (3H, m), 4.02-4.10 (1H, m), 5.72 (1H, d, J=9.3 Hz).

Ejemplo de Referencia 16

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



Una mezcla del compuesto (5.7 g, 19.5 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 15, metanol (5 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución acuosa de hidróxido de sodio acuoso 1N (5 ml) se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora y se neutralizó con ácido clorhídrico 1N. Los cristales

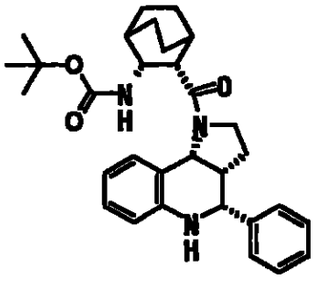
310
314

obtenidos se recolectaron por medio de la filtración, se lavaron con agua y se secaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5.2 g, 94%).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.34-2.33 (18H, m), 2.81-3.08 (1H, m), 4.05-4.17 (1H, m), 5.78-5.85 (1H, m), 7.01-7.10 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 17

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



A una mezcla del compuesto (500 mg, 2.0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 8, el compuesto (566 mg, 2.0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 16, trietilamina (0.61 ml, 4.4 mmol), acetonitrilo (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se agregó gota a gota DEPC (359 mg, 2.2 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se

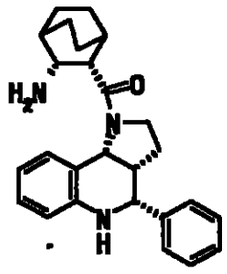
311
315

lavó con salmuera saturada, se secó (sobre Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (6:1-2:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 75%) como una forma amorfa.

CL/EM (ESI) m/z: 502 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 18

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



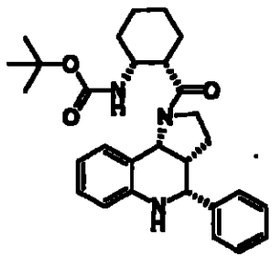
El compuesto (730 mg, 1.46 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 17 se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Los cristales obtenidos se recolectaron por medio de la filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron para proporcionar el compuesto del título (630 mg, 92%).

CL/EM (ESI) m/z: 402 (MH^+).

312
316

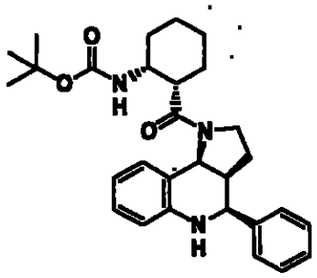
Ejempl de Referencia 19

(1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexilcarbamato de terc-butilo



y

(1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexilcarbamato



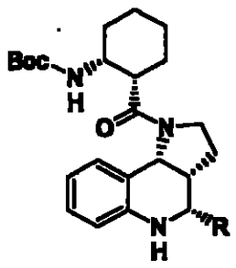
A una solución del compuesto (13 g, 40.2 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 8 y ácido (1S,2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (11.7 g, 48.2 mmol) en DMF (200 ml) se agregaron gota a gota trietilamina (16.9 ml, 121 mmol) a 0°C y subsecuentemente una solución de DEPC (6.74 ml, 40.2 mmol) en DMF (40 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, se agregó una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo.

313
317

El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro). Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (10:1-1:1, v/v). El (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexilcarbamato de terc-butilo (9.57 g, 50%) se obtuvo como una forma amorfa incolora a partir de la primera fracción eluida, objetivo.
CL/EM (ESI) m/z: 476 (MH^+).

El (1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexilcarbamato de terc-butilo (9.53 g, 50%) se obtuvo como una forma amorfa incolora a partir de la segunda fracción eluida, objetivo.
CL/EM (ESI) m/z: 476 (MH^+).

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



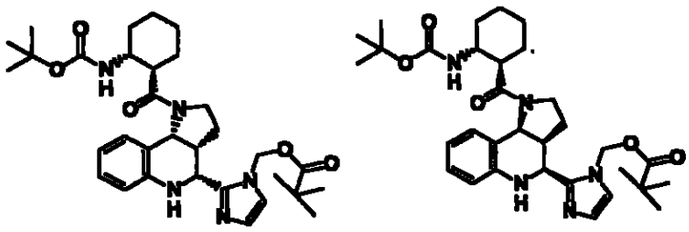
314
318

Tabla 3

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

Ejemplo de Referencia 20

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



De la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 19 y utilizando el diclorhidrato de pivalato de {2-

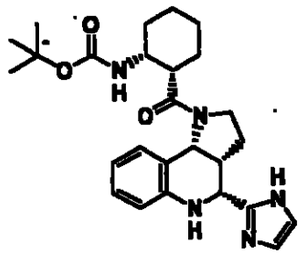
315
314

[(3aS*,4R*,9bR*)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il]-1H-imidazol-1-il}metilo en la Tabla 2, se obtuvo el compuesto del título.

CL/EM (ESI) m/z: 580 (MH^+).

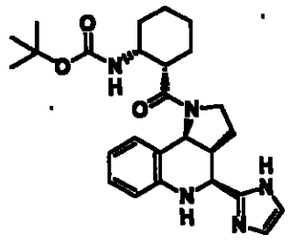
Ejemplo de Referencia 21

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



y

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



A una solución del compuesto (5.81 g, 10 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 20 en metanol (150 ml) se agregó amoníaco acuoso 25% (120 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas. El solvente se evaporó, el residuo

316
320

obtenido se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo-metanol (1:0-9:1, v/v). El ((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)carbamato de terc-butilo (2.00 g, 43%) se obtuvo como una forma amorfa incolora a partir de la primera fracción.

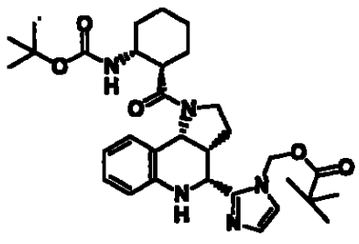
CL/EM (ESI) m/z: 466 (MH^+).

El ((1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)carbamato de terc-butilo (2.11 g, 45%) se obtuvo como una forma amorfa incolora a partir de la segunda fracción eluida.

CL/EM (ESI) m/z: 466 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 22

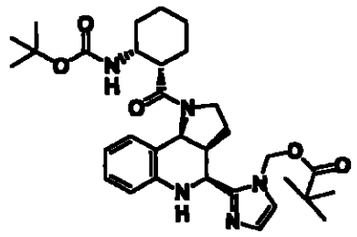
Pivalato de {2-[(3aR,4R,9bR)-1-({(1S,2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}carbonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il]-1H-imidazol-1-il}metilo



y

317
321

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



A una solución del compuesto (3aR,4R,9bR) (2.42 g, 5.19 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 21 en DMF (50 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 0.27 g, 6.75 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pivalato de clorometilo (0.98 ml, 6.75 mmol) se agregó gota a gota bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro). Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (1:1-0:1, v/v). El compuesto del título (2.51 g, 83%) se obtuvo como una forma amorfa, incolora de la fracción objetivo.

CL/EM (ESI) m/z: 580 (MH^+).

De la misma manera y utilizando el compuesto

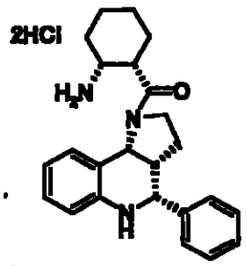
318
322

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

CL/EM (ESI) m/z: 580 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 23

Diclorhidrato de (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexilamina



Una mezcla de (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexilcarbamato de terc-butilo (2.71 g, 5.7 mmol), una solución de cloruro de hidrógeno 4N en acetato de etilo (10 ml) y metanol (30 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2.29 g, 90%) como un polvo incoloro.

CL/EM (ESI) m/z: 375 (MH^+).

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

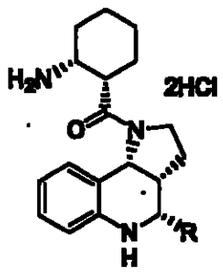


Tabla 4

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

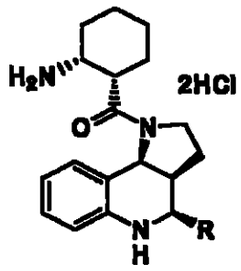
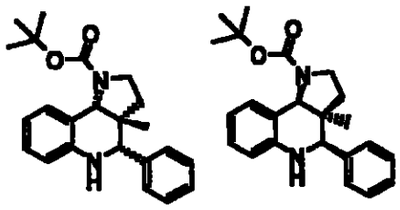


Tabla 5

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

Ejemplo de Referencia 24

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



A una mezcla de benzaldehído (425 mg, 4.0 mmol), anilina (372 mg, 4.0 mmol) y acetonitrilo (8 ml) se agregaron N-Boc-3-metildihidropirrol (732 g, 4.0 mmol) y $Dy(OTf)_3$ (122 mg, 0.19 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agito a la misma temperatura durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (4:1 v/v) para proporcionar el compuesto del título (780 mg, 53%) como una forma amorfa.

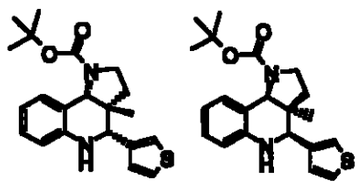
RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 0.88 (3H, s), 1.24-1.36 (1H, m), 1.49-1.59 (9H, m), 2.39-2.56 (1H, m), 3.24-3.58 (2H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.31-4.35 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=54.0 Hz), 6.53 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.76 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.02-7.11 (1H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.48-7.79 (1H, m).

CL/EM (ESI) m/z: 365 (MH^+).

322
326

Ejemplo de Referencia 25

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



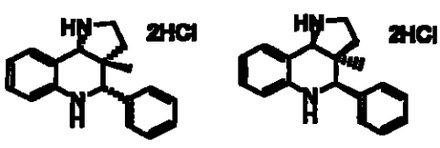
El compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 24 y utilizando el 3-tiofencarbaldehído.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 0.92 (3H, s), 1.23-1.38 (1H, m), 1.53 (9H, d, J=18.3 Hz), 2.36-2.53 (1H, m), 3.23-3.59 (2H, m), 3.94-4.05 (1H, m), 4.47 (1H, d, J=4.4 Hz), 4.76-4.93 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.76 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.02-7.09 (1H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.21-7.40 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J=72.5, 7.3 Hz).

CL/EM (ESI) m/z: 371 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 26

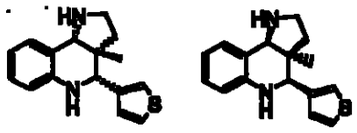
Diclorhidrato de (3aS*,4S*,9bR*)-3a-metil-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina



El compuesto (730 mg, 2.0 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 24 se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4N en acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó durante 12 horas. Los cristales obtenidos se recolectaron por medio de la filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (685 mg, aproximadamente 100%) como cristales.
CL/EM (ESI) m/z: 265 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 27

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

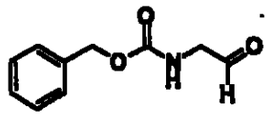


El compuesto (900 mg, 2.43 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 25 se suspendió en ácido trifluoroacético (5 ml) y la suspensión se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (800 mg, aproximadamente 100%) como cristales.

CL/EM (ESI) m/z: 271($M+H^+$)

Ejemplo de Referencia 28

(2-oxoetil)carbamato de bencilo



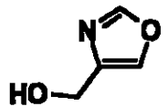
Una solución (30 ml) de cloruro de oxalilo (1.72 ml, 20.0 mmol) en diclorometano se agregó gota a gota a una solución (10 ml) de sulfóxido de dimetilo (2.84 ml, 40.0 mmol) en diclorometano a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. Una solución (45 ml) de (2-hidroxietil)carbamato de bencilo (1.95 g, 10.0 mmol) en diclorometano se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente durante 15 minutos. Se agregó trietilamina (6.93 ml, 50.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La temperatura se elevó a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (7:3-3:2, v/v) para proporcionar el compuesto del título (930 mg, 48%) como un aceite incoloro.

325
329

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 4.14 (2H, d, J=5.1 Hz), 5.13 (2H, s), 5.47 (1H, amplio), 7.31-7.37 (5H, m), 9.64 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 29

1,3-Oxazol-4-ilmetanol

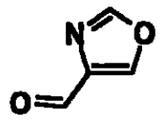


A una suspensión de hidruro de litio-aluminio (2.69 g, 70.9 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregó gota a gota una solución de 1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (5.00 g, 35.4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y la temperatura se elevó gradualmente a 0°C. Después de la agitación durante 1 hora, se agregó agua (2.7 ml) entonces se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (2.7 ml) y luego agua (8.1 ml) y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, el producto precipitado se filtro a través de celite y el producto filtrado se concentró. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del titulo (930 mg, 27%) como un aceite incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 3.27 (1H, s amplio), 4.64 (2H, s), 7.64 (1H, s), 7.90 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 30

1,3-Oxazol-4-carbaldehído

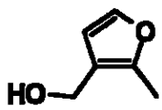


A una solución de 1,3-oxazol-4-ilmetanol (1.88 g, 1930 mmol) en cloroformo (200 ml) se agregó dióxido de manganeso (33.0 g, 379 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los materiales insolubles se filtraron y el producto filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.00 g, 54%) como un aceite incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 7.99 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.0 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 31

(2-Metil-3-furil)metanol



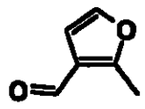
A una suspensión de hidruro de litio-aluminio (5.17 g, 136 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se agregó gota a gota una solución de 2-metil-3-furoato de etilo (10.0 g, 64.9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas, la temperatura se elevó gradualmente a 0°C y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. Se agregó agua y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% y se agregó $MgSO_4$ anhidro

a la mezcla. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (8:2, v/v) para proporcionar el compuesto del título (7.98 g, aproximadamente 100%) como un aceite incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 2.29 (3H, s), 4.47 (2H, d, J=5.4 Hz), 6.36 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.26 (1H, d, J=1.5 Hz).

Ejemplo de Referencia 32

2-Metil-3-furaldehído



A una solución de (2-metil-3-furil)metanol (2.00 g, 17.8 mmol) en cloroformo (200 ml) se agregó dióxido de manganeso (33.0 g, 379 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y adicionalmente a 60°C durante 3 horas. Los materiales insolubles se filtraron y el producto filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (95:5-90:10, v/v) para proporcionar el compuesto del título (235 mg, 12%) como un aceite incoloro.

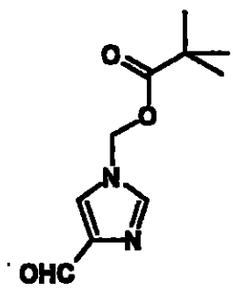
RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 2.59 (3H, s), 6.68 (1H, s), 7.29 (1H, s), 9.93 (1H, s).

328

332

Ejempl de Referencia 33

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



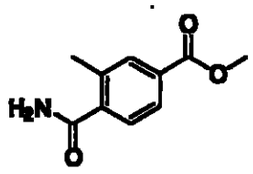
A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 1.0 g, 26 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregó gota a gota una solución de 1H-imidazol-4-carbaldehído (1.92 g, 20 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Además, se agregó gota a gota pivalato de clorometilo (3.92 g, 26 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 6% y salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (100 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (4:1-1:2, v/v) para proporcionar el compuesto del título (4.11 g, 98%) como un aceite de color amarillo pálido.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.18 (9H, s), 5.90 (2H, s), 7.77-7.79 (2H, m), 9.90 (1H, s).

329
333

Ejemplo de Referencia 34

4-(Aminocarbonil)-3-metilbenzoato de metilo

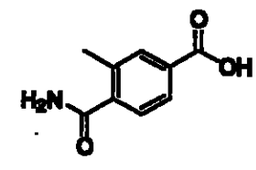


Una mezcla de 4-bromo-2-metilbenzamida (1.65 g, 7.75 mmol), trietilamina (2.17 ml, 15.5 mmol), acetato de paladio (0.0873 g, 0.388 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (0.215 g, 0.388 mmol), metanol (5 ml) y DMF (15 ml) se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 70°C durante 22 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro). Después de la concentración bajo presión reducida, los cristales obtenidos se recristalizaron de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1.05 g, 70%) como una aguja de color café pálido.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 2.53 (3H, s), 3.39 (3H, s), 5.73-5.96 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.85-7.94 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 35

Acido 4-(aminocarbonil)-3-metilbenzoico



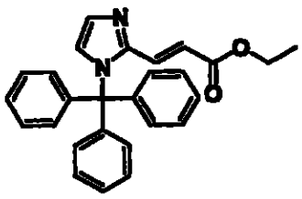
330
334

A una solución del compuesto (0.759 g, 3.39 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 34 en metanol (20 ml) se agregó gota a gota una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (7.9 ml, 7.9 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2.5 horas. Después se enfrío a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentró a aproximadamente la mitad del volumen bajo presión reducida. Se agregó agua y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa orgánica se extrajo con agua y se agregó gota a gota ácido clorhídrico 6N (1.5 ml) a las capas acuosas, combinadas a 0°C. El polvo incoloro, precipitado se recolectó por medio de la filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (0.643 g, 91 %).

RMN-^{1}H (DMSO-d_6)δ: 2.40 (3H, s), 7.44 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.52 (1H, s amplio), 7.75-7.89 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 36

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



A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 0.811 g, 20.3 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se agregó gota a gota (dietoxifosforil)acetato de etilo (4.33

335

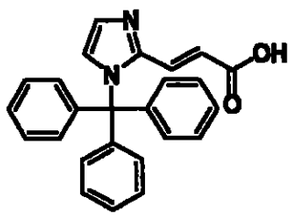
335

ml, 21.8 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó gota a gota una solución de 2-formil-1-tritilimidazol (5.28 g, 15.6 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla se agitó durante 8 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro). Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (9:1-1:1, v/v). El compuesto del título (3.28 g, 52%) se obtuvo como un polvo incoloro a partir de la fracción objetivo.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.13 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.00 (2H, d, J=7.2 Hz), 6.51 (1H, d, J=15.3 Hz), 6.68 (1H, d, J=15.3 Hz), 6.86 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.08-7.16 (7H, m), 7.28-7.35 (9H, m).

Ejemplo de Referencia 37

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



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

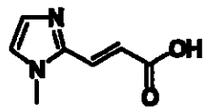
RMN-^{1}H ($DMSO-d_6$)δ: 6.28 (1H, d, J=15.0 Hz), 6.55 (1H, d,

352
336

J=15.0 Hz), 6.82 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.00-7.08 (6H, m), 7.10 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.33-7.45 (9H, m), 12.1 (1H, s amplio).

Ejemplo de Referencia 38

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

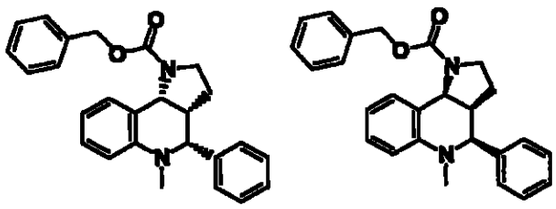


De la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 36 y el Ejemplo de Referencia 35 y utilizando el 2-formil-1-metilimidazol en lugar del 2-formil-1-tritilimidazol del Ejemplo de Referencia 36, se sintetizó el compuesto del título.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6)δ: 3.76 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=15.5 Hz), 7.05 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.46 (1H, d, J=15.3 Hz).

Ejemplo de Referencia 39

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



El hidruro de sodio (60% en aceite, 120 mg, 3.0 mmol) se suspendió en DMF (12 ml), se agregó (3aR*,4R*,9bR*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-

333
339

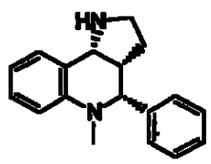
carboxilato de bencilo (960 mg, 2.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la misma se agregó yoduro de metilo (426 mg, 3.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evaporó. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (5:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (330 mg, 33%) como una forma amorfa.

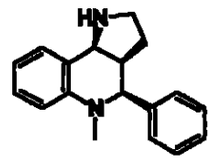
RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.51-1.58 (1H, m), 1.87-2.16 (1H, m), 2.39-2.62 (1H, m), 2.74 (3H, d, J=2.0 Hz), 3.25-3.48 (2H, m), 4.49 (1H, dd, J=6.2, 3.8 Hz), 5.15-5.43 (3H, m), 6.64-6.85 (2H, m), 7.11-7.23 (1H, m), 7.24-7.59 (1H, m).

CL/EM (ESI) m/z: 399 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 40

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





El compuesto (300 mg, 0.75 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 39 se disolvió en etanol (10 ml) y la

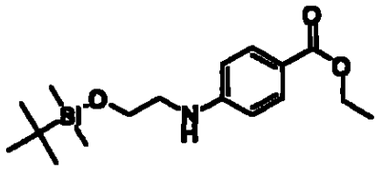
reacción de hidrogenación se llevó a cabo en presencia de paladio al 10% sobre carbón (50% acuoso, 0.15 g) a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se filtró y se lavó con etanol. El producto filtrado y los productos lavados se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite (150 mg, 65%). Este producto no se purificó adicionalmente y se utilizó para la siguiente reacción.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.59-1.73 (2H, m), 1.87-2.02 (1H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 2.70-2.86 (4H, m), 4.24-4.32 (1H, m), 4.41 (1H, d, J=4.6 Hz), 6.76-6.83 (2H, m), 7.16-7.39 (7H, m).

CL/EM (ESI) m/z: 265 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 41

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



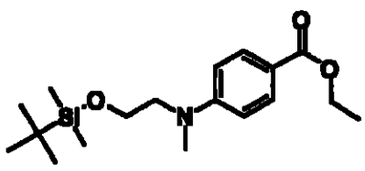
A una solución del {[terc-butil(dimetil)silil]-oxi}acetaldehído (2.00 g, 11.5 mmol) en diclorometano (50 ml) se agregó 4-aminobenzoato de etilo (1.90 g, 11.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (3.41 g, 16.1 mmol) y

la mezcla se agitó durante toda la noche. Se agregó una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (4:1-1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (3.52 g, 95%) como un aceite incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 0.00 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.29 (3H, t, J=6.9 Hz), 3.21 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.75 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.24 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.50 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.1 Hz).

Ejemplo de Referencia 42

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



A una solución del 4-[(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]benzoato de etilo (2.52 g, 7.79 mmol) en diclorometano (32 ml) se agregó una solución acuosa de formaldehído al 37% (2.08 ml, 25.7 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (6.93 g, 32.7 mmol) y la

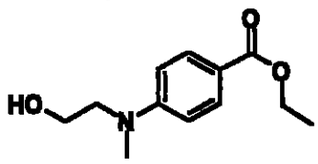
336
340

mezcla se calentó bajo reflujo durante toda la noche. Se agregó una solución acuosa de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (1:0-7:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título (2.33 g, 89%) como un aceite incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 0.00 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.36 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.05 (3H, s), 3.53 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.78 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.64 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.88 (2H, d, J=7.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 43

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



A una solución (30 ml) del 4-[(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)(metil)amino]benzoato de etilo (2.33 g, 6.90 mmol) en tetrahidrofurano se agregó fluoruro de tetrabutil-amonio (solución de tolueno 1.0 M, 10.4 ml, 10.4 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante toda la noche. Después de la concentración de la mezcla de reacción bajo presión reducida, el residuo se sujetó a la

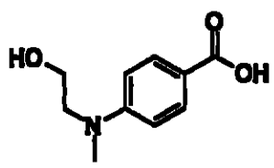
337
341

cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (3:2-1:4, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1.11 g, 72%) como un aceite incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.36 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.07 (3H, s), 3.57 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.84 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.70 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.0 Hz).

Ejemplo de Referencia 44

Acido 4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]benzoico

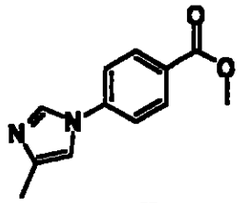


A una solución (10 ml) del 4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]benzoato de etilo (500 mg, 2.24 mmol) en metanol se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó éter dietílico. Se agregó ácido clorhídrico 1M (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (119 mg, 27%) como un sólido de color blanco.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 3.07 (3H, s), 3.56 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.78 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.84 (1H, s), 6.70 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 45

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

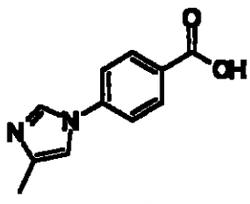


Una mezcla de 4-fluorobenzoato de metilo (1.00 g, 6.49 mmol), 4-metilimidazol (559 mg, 6.81 mmol), carbonato de potasio (941 mg, 6.81 mmol) y DMF (30 ml) se agitó a 110°C durante 24 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice básico y se eluyó con acetato de etilo-metanol (1:0-1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (137 mg, 10%) como un aceite incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 2.31 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.41-7.44 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.11-8.19 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 46

Acido 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoico



A una solución (5 ml) del 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo (137 mg, 0.635 mmol) en metanol se

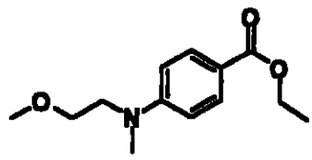
~~339~~
343

agregó hidróxido de sodio 1M (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó ácido clorhídrico 1M (5 ml) a la mezcla de reacción y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 2.50 (3H, s), 7.68 (1H, s), 7.77 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.22 (2H, d, J=8.3 Hz), 9.77 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 47

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



A una solución del 4-[(2-hidroxietil)(metil)-amino]benzoato de etilo (611 mg, 2.74 mmol) en DMF (10 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en oil, 143 mg, 3.56 mmol) y yoduro de metilo (0.222 ml, 3.56 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (1:0-7:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título (467 mg, 72%) como un aceite incoloro.

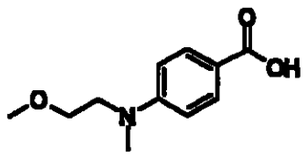
RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.06 (3H, s), 3.35

340
344

(3H, s), 3.56-3.58 (4H, m), 4.31 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.66 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.90 (2H, d, J=7.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 48

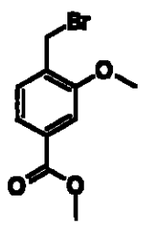
Acido 4-[(2-metoxietil)(metil)amino]benzoico



A una solución (10 ml) del 4-[(2-metoxietil)(metil)amino]benzoato de etilo (467 mg, 1.97 mmol) en metanol se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (10 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se agregó agua y éter dietílico al residuo. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 1M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (340 mg, 82%) como un sólido de color blanco.

Ejemplo de Referencia 49

4-(Bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo



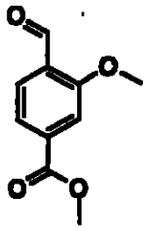
349
345

Una mezcla del 3-metoxi-4-metilbenzoato de metilo (10.0 g, 55.5 mmol), N-bromosuccinimida (10.7 g, 60.9 mmol), 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (1.6 mg) y acetato de etilo (200 ml) se calentó bajo reflujo durante toda la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida y se agregó hexano al residió. El producto precipitado se filtró y el producto filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (9:1-7:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título (12.8 g, 92%) como un aceite incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.38 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.53 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.5, 8.1 Hz).

Ejemplo de Referencia 50

4-Formil-3-metoxibenzoato de metilo



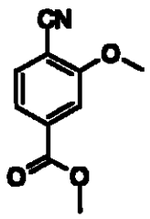
A una solución del 4-(bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo (3.00 g, 11.6 mmol) en sulfóxido de dimetilo (16 ml) se agregó carbonato ácido de sodio (1.00 g, 13.6 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. Se agregó agua a

342
346

la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (1:0-7:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título (870 mg, 39%) como un aceite incoloro. RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 3.96 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.67 (1H, s), 7,68 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.9 Hz), 10.51 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 51

4-Ciano-3-metoxibenzoato de metilo



A una solución (20 ml) del 4-formil-3-metoxibenzoato de metilo (870 mg, 4.48 mmol) en ácido fórmico se agregó clorhidrato de hidroxilamina (405 mg, 5.82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La temperatura se elevó a 50°C y la mezcla se agitó adicionalmente durante 24 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se

343

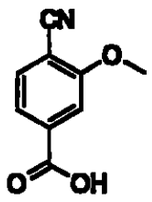
347

sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (1:0-7:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título (780 mg, 91%) como un aceite incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 3.96 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.62-7.69 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 52

Acido 4-ciano-3-metoxibenzoico

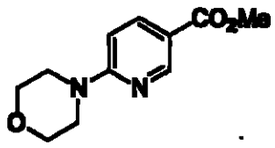


A una solución (37 ml) del 4-ciano-3-metoxibenzoato de metilo (700 mg, 3.66 mmol) en metanol se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (37 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se disolvió en agua y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 1M y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (690 mg, aproximadamente 100%) como un sólido de color blanco.

344
348

Ejempl de Referencia 53

6-Morfolin-4-ilnicotinato de metilo

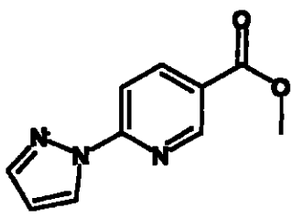


Una mezcla del 6-cloronicotinato de metilo (1.02 g, 5.93 mmol), morfolina (0.57 ml, 6.52 mmol), carbonato de potasio (1.06 g, 7.71 mmol) y DMF (20 ml) se agitó a 100°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se recolectó por medio de la filtración y se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (0.93 g, 71%) como un polvo incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 3.64-3.70 (4H, m), 3.78-3.85 (4H, m), 3.88 (3H, s), 6.57 (1H, dd, J=9.0, 0.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 8.81 (1H, dd, J=2.4, 0.6 Hz).

Ejemplo de Referencia 54

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

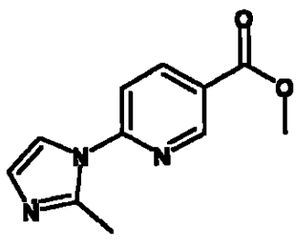


A una suspensión de pirrol (0.356 g, 5.23 mmol) en DMF (20 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 0.233 g, 5.81 mmol). Después de la agitación durante 5 horas, se agregó 6-cloronicotinato de metilo (1.00 g, 5.81 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 27 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla de extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro). Después de la concentración bajo presión reducida, el sólido precipitado se recolectó por medio de la filtración y se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (0.683 g, 64%) como un polvo incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 3.97 (3H, s), 6.51 (1H, dd, J=4.2, 2.4 Hz), 7.75-7.81 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J=12.6, 0.9 Hz), 8.40 (1H, dd, J=12.6, 3.3 Hz), 8.62 (1H, dd, J=4.2, 1.2 Hz), 9.03 (1H, dd, J=3.3, 0.9Hz).

Ejemplo de Referencia 55

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



De la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 54 y utilizando el 2-metilimidazol, se sintetizó el compuesto

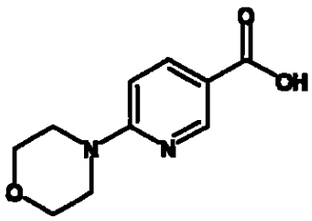
del título.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 2.67 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.35-7.43 (2H, m), 8.40-8.47 (1H, m), 9.14-9.17 (1H, m).

Los siguientes compuestos del Ejemplo de Referencia 56 -Ejemplo de Referencia 58 fueron hidrolizados a temperatura ambiente de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 35.

Ejemplo de Referencia 56

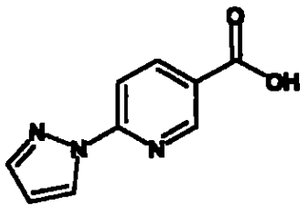
Acido 6-morfolin-4-ilnicotínico



RMN-^{1}H (DMSO-d_6)δ: 3.56-3.62 (4H, m), 3.65-3.71 (4H, m), 6.86 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.95 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 57

Acido 6-(1H-pirazol-1-il)nicotínico

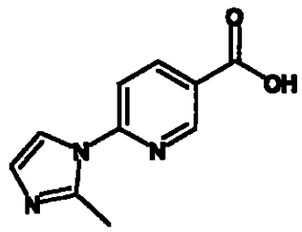


RMN-^{1}H (DMSO-d_6)δ□: 6.65 (1H, dd, J=2.7, 1.5 Hz), 7.92 (1H,

dd, J=1.5, 0.6 Hz), 8.04 (1H, dd, J=8.7, 0.9 Hz), 8.44 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 8.70 (1H, dd, J=2.7, 0.6 Hz), 8.96 (1H, dd, J=2.1, 0.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 58

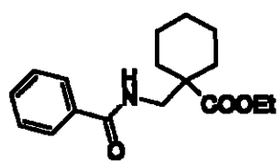
Acido 6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)nicotínico



RMN-^{1}H (CD_3OD)δ□: 2.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.01-7.05 (2H, m), 7.89 (1H, dd, J=9.6, 3.3 Hz), 8.48 (1H, dd, J=3.3, 1.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 59

1-[(Benzoilamino)metil]ciclohexanocarboxilato de etilo



Una solución de 1-cianociclohexanocarboxilato de etilo (10.0 g, 55.1 mmol) en etanol (200 ml) se agitó a 40°C durante 12 horas, en presencia de níquel Raney (10 g), bajo una atmósfera de hidrógeno (4 atm). El catalizador se filtró y el producto filtrado se concentró bajo presión reducida. El acetato de etilo (300 ml) y una solución acuosa de carbonato

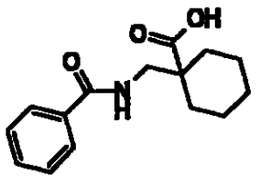
348
352

de sodio al 10% (150 ml) se agregaron al residuo, se agregó gota a gota cloruro de benzoilo (6.34 ml, 55.1 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (3:1-1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (10.2 g, 63%) como un aceite incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.40-1.70 (8H, m), 2.04 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.61 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.21 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.60 (1H, s amplio), 7.26-7.53 (3H, m), 7.73-7.78 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 60

Acido 1-[(Benzoilamino)metil]ciclohexanocarboxílico



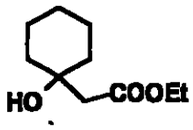
A una solución del 1-[(benzoilamino)metil]-ciclohexanocarboxilato de etilo (10.2 g, 35.1 mmol) en etanol (50 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de potasio al 50% (4 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas. Se agregó agua (400 ml) y la mezcla de reacción se

lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó (pH 2) con ácido clorhídrico 5N, el producto precipitado se recolectó por medio de la filtración, se lavó con agua y se secó a 50°C bajo presión reducida. La recristalización de etanol-tolueno proporcionó el compuesto del título (6.83 g, 74%) como cristales incoloros.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.05-1.63 (8H, m), 1.85-2.03 (2H, amplio), 3.38 (2H, d, J=6.2 Hz), 7.39-7.58 (3H, m), 7.75-7.88 (2H, m), 8.30 (1H, s amplio), 12.21 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 61

Acetato de (1-hidroxiciclohexil)etilo



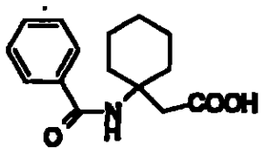
A una solución de ciclohexanona (9.52 g, 97.0 mmol), un polvo de zinc (7.6 g, 116.4 mmol) y una pequeña cantidad de yodo en THF (100 ml) se agregó gota a gota bromoacetato de etilo (11.8 ml, 106.7 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 horas. Se agregó cuidadosamente ácido sulfúrico al 10% (100 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (17.2 g, 94%) como

un aceite incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.27 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.35-1.71 (10H, m), 2.46 (2H, s), 3.43 (1H, s), 4.17 (2H, q, J=7.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 62

Acido [1-(benzoilamino)ciclohexil]acético



A una mezcla del (1-hidroxiciclohexil)acetato de etilo (17.1 g, 92.1 mmol) y benzonitrilo (9.5 ml, 92.1 mmol) se agregó ácido sulfúrico concentrado (50 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó agua (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio y luego con salmuera saturada y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. Después de la concentración bajo presión reducida, se agregó etanol (50 ml) y una solución acuosa de hidróxido de potasio al 50% (10 ml) al residuo y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas. Se agregó agua (400 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó (pH 2) con ácido clorhídrico 5N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se

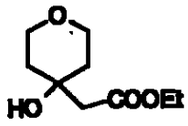
concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se recristalizó de etanol-tolueno para proporcionar el compuesto del título (18.1 g, 75%) como cristales incoloros.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.14-1.62 (8H, m), 2.25-2.43 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.32 (1H, s), 7.36-7.57 (3H, m), 7.73-7.80 (2H, m), 11.93 (1H, s).

CL/EM (ESI) m/z: 262 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 63

(4-Hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de etilo



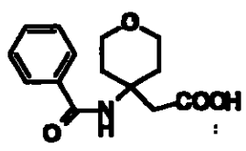
A una solución de la tetrahidro-4H-piran-4-ona (5.5 g, 51.6 mmol), un polvo de zinc (4.05 g, 61.9 mmol) y una pequeña cantidad de yodo en tetrahidrofurano (60 ml) se agregó gota a gota bromoacetato de etilo (6.28 ml, 56.7 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después del calentamiento bajo reflujo durante 6 horas, se agregó cuidadosamente ácido sulfúrico al 10% (50 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6.73 g, 69%) como un aceite incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.62-1.68 (4H, m),

2.48 (2H, s), 3.67-4.00 (5H, m), 4.19 (2H, q, J=6.8 Hz).

Ejemplo de Referencia 64

Acido [4-(benzoilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il]acético



A una mezcla del (4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de etilo (6.73 g, 35.8 mmol) y benzonitrilo (4.05 ml, 39.3 mmol) se agregó ácido sulfúrico concentrado (25 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se agregó a agua (100 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio, luego con salmuera saturada y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. Después de la concentración bajo presión reducida, se agregó etanol (50 ml) y una solución acuosa de hidróxido de potasio al 50% (10 ml) al residuo obtenido y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas. Se agregó agua (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó (pH 2) con ácido clorhídrico 5N, se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano (2:1, v/v). El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo

353
357

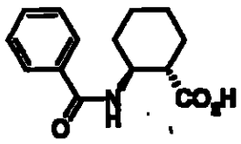
presión reducida. El sólido obtenido se recolecto por medio de la filtración y se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (1.64 g, 17%) como cristales incoloros.

RMN-^{1}H (DMSO-d_6)δ: 1.59-1.75 (2H, m), 2.23-2.42 (2H, m), 2,80 (2H, s), 3.50-3.67 (4H, m), 7.38-7.54 (3H, m), 7.76-7.87 (3H, m).

CL/EM (ESI) m/z: 264 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 65

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



Una mezcla del ácido (1R,2S)-2-(benzoilamino)-ciclohexanocarboxílico (2.47 g, 10 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (2.30 g, 12 mmol), acetonitrilo (25 ml) y tetrahidrofurano (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó metanol (25 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio, luego con salmuera saturada y se

354
358

secó (sobre $MgSO_4$ anhidro). El solvente se evaporó bajo presión reducida. Una solución de metóxido de sodio al 28% en metanol (1.93 g, 10 mmol) y metanol (30 ml) se agregaron al residuo y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 horas. Se agregó ácido clorhídrico 1N (11 ml) bajo enfriamiento con hielo y el metanol se evaporó bajo presión reducida. Una solución acuosa de carbonato ácido de sodio se agregó al residuo obtenido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se seco (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El sólido obtenido se recolectó por medio de la filtración y se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el (1S,2S)-2-(benzoilamino) ciclohexanocarboxilato de metilo (1.33 g, 51%) como un polvo incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.15-1.85 (6H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 2.42 (1H, dt, J=3.4 , 11.3 Hz), 3.65 (3H, s), 4.10-4.24 (1H, m), 6.06 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.38-7.52 (3H, m), 7.69-7.75 (2H, m).

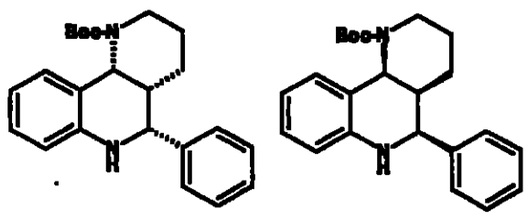
A la solución del compuesto (1.23 g, 4.69 mmol) obtenido anteriormente se agregó metanol (30 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (10 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se agregó ácido clorhídrico 1N (11 ml) bajo enfriamiento con hielo. El sólido precipitado

se recolectó por medio de la filtración y se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.14 g, 98%) como un polvo incoloro.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.16-1.90 (6H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 2.38 (1H, dt, J=11.3, 3.5 Hz), 4.18 (1H, dt, J=11.0, 4.1 Hz), 7.38-7.52 (3H, m), 7.71-7.77 (2H, m).

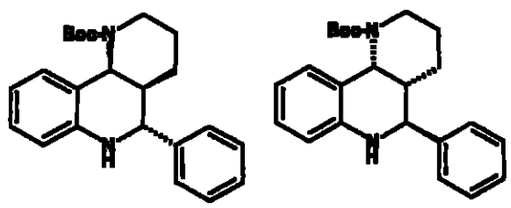
Ejemplo de Referencia 66

(4aR*,5R*,10bR*)-5-Fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidrobenzo[h]-1,6-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



y

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



El benzaldehído (531 mg, 5 mmol) se disolvió en acetonitrilo (15 ml), se agregó anilina (466 mg, 5 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El 3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (917 mg, 5

mmol) y el $Dy(OTf)_3$ (153 mg, 0.25 mmol) se agregaron a 0°C y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1.5 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 6% y salmuera saturada y se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (100 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (19:1-6:1, v/v). El compuesto del título (4aR*,5R*,10bR*) (109 mg, 6%) se obtuvo como una forma amorfa, incolora a partir de la primera fracción eluida.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.20-1.70 (13H, m), 1.98-2.12 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 3.80-4.12 (2H, m), 4.80 (1H, s amplio), 5.63-5.85 (1H, m), 6.57-6.63 (1H, m), 6.73 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.93-7.18 (2H, m), 7.27-7.48 (5H, m).

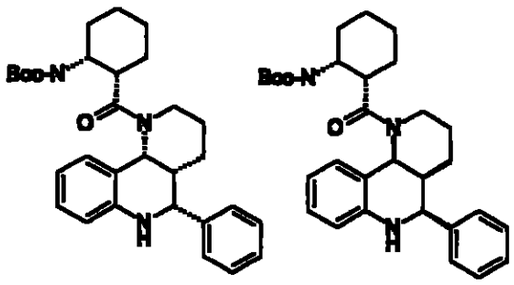
CL/EM (ESI) m/z: 365 (MH^+).

El compuesto del título (4aS*,5R*,10bS*) (1.26 g, 69%) se obtuvo como una forma amorfa incolora a partir de la segunda fracción eluida.

CL/EM (ESI) m/z: 365 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 67

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



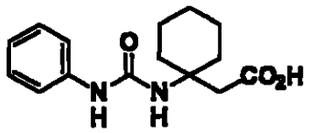
El TFA (1 ml) se agregó a (4aR*,5R*,10bR*)-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidrobenzo[h]-1,6-naftiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (195 mg, 0.54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos. Se agregó agua helada a la mezcla de reacción, se basificó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 8N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), se agregó el ácido (1S,2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (131 mg, 0.54 mmol) y trietilamina (109 mg, 1.1 mmol), se agregó DEPC (88 mg, 0.54 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 6% y salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con hexano-acetato

358
362

de etilo (9:1-4:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 26%) como una forma amorga, incolora.
CL/EM (ESI) m/z: 490 (MH^+).

Ejemplo de Referencia 68

Acido {1-[(anilinocarbonil)amino]ciclohexil}acético

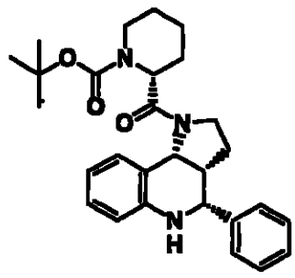


A una solución del ácido (1-aminociclohexil)acético (0.232 mg, 1.48 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (9 ml) y agua (3 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30% a pH 9. Se agregó gota a gota fenilisocianato (0.24 ml, 2.22 mmol) a 35°C y se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30% para ajustar la solución a pH 9. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1.5 horas y se concentró bajo presión reducida. Se agregó ácido clorhídrico 5N para acidificar la solución (pH 3) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro). Después de la concentración bajo presión reducida, el sólido precipitado se recolectó por medio de la filtración y se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (0.228 g) como un polvo incoloro con contaminación.
RMN-^{1}H (DMSO-d_6)δ: 1.12-1.30 (2H, m), 1-35-1.60 (6H, m),

2.04-2.17 (2H, m), 3.32 (2H, s), 6.80-6.90 (1H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.29-7.40 (2H, m).

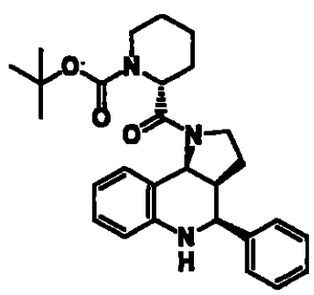
Ejemplo de Referencia 69

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



y

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



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

forma (3aR,4R,9bR): RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.44 (9H, s), 1.54-1.89

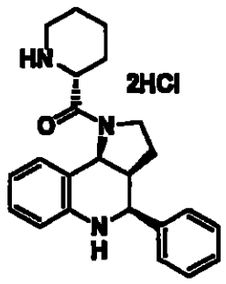
360
364

(7H, m), 2.25-2.64 (2H, m), 3.44-3.78 (3H, m), 3.84-4.02 (2H, m), 4.66-4.82 (2H, m), 5.76-5.87 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=8.1, 1.2 Hz), 6.69-6.77 (1H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 7.27-7.53 (6H, m).

forma (3aS,4S,9bS): RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.26-1.51 (9H, m), 1.54-2.10 (7H, m), 2.18-2.38 (1H, m), 2.42-2.56 (1H, m), 3.20-3.46 (2H, m), 3.49-3.60 (1H, m), 3.77-4.09 (2H, m), 4.60-4.94 (2H, m), 5.74-5.85 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J=8.1, 1.2 Hz), 6.67-6.76 (1H, m), 7.00-7.09 (1H, m), 7.28-7.60 (6H, m).

Ejemplo de Referencia 70

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



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

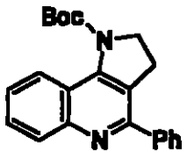
RMN-^{1}H (CD_3OD)δ: 1.60-2.00 (9H, m), 2.18-2.35 (2H, m), 2.67-

361
365

2.79 (1H, m), 3.02-3.14 (1H, m), 3.34-3.44 (1H, m), 3.47-3.73 (2H, m), 4.03-4.12 (1H, m), 5.69 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.82-6.90 (2H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.31-7.46 (3H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.60-7.67 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 71

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



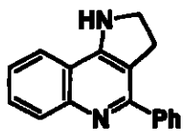
Una mezcla del (3aR*,4S*,9bR*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-carboxilato de terc-butilo (20.5 g, 58.6 mmol), dióxido de manganeso (50.9 g, 586 mmol) y tolueno (400 ml) se agitó a 120°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, los materiales insolubles se filtraron a través de celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. El producto filtrado y los productos lavados se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice básico y se eluyó con hexano-acetato de etilo (10:1-8:1, v/v). La fracción objetivo, concentrada se recristalizó de hexano-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (11.7 g, 58%) como cristales incoloros en forma de

aguja.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.57 (9H, s), 3.31 (2H, t, J=8.1 Hz), 4.28 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.40-7.54 (4H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 8.10-8.17 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 72

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



A una solución del compuesto (11.7 g, 33.8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 71 en metanol (100 ml) se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrogeno 4N en acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el polvo obtenido se recolectó por medio de la filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como clorhidrato (9.14 g, 96%).

Se agregó agua (2 ml) al clorhidrato mencionado anteriormente (0.206 mg, 0.728 mmol) y entonces la mezcla se basificó (pH=11) por medio de la adición gota a gota de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con diclorometano y el extracto combinado se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y se concentró bajo

363

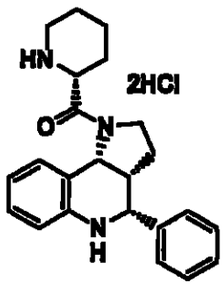
367

presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0.185 g, aproximadamente 100%) como cristales incoloros.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 3.39 (2H, t, J=9.0 Hz), 3.84 (2H, t, J=9.0 Hz), 4.80 (1H, s amplio), 7.32-7.54 (4H, m), 7.56-7.65 (2H, m), 7.80-7.89 (2H, m), 8.01-8.10 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 73

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

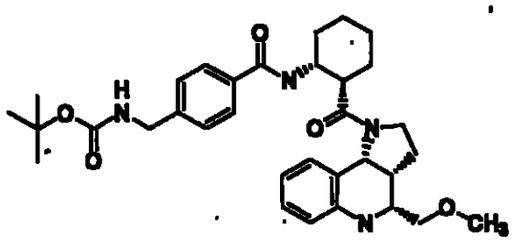


De la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 23 y utilizando el (2R)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (baja polaridad), se sintetizó el compuesto del título.

RMN-^{1}H (CD_3OD)δ: 1.61-2.00 (8H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.20-2.37 (1H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 3.02-3.13 (1H, m), 3.21-3.68 (4H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 5.79 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.71-6.82 (2H, m), 7.05-7.16 (1H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.49-7.56 (2H, m).

Ejempl de Referencia 74

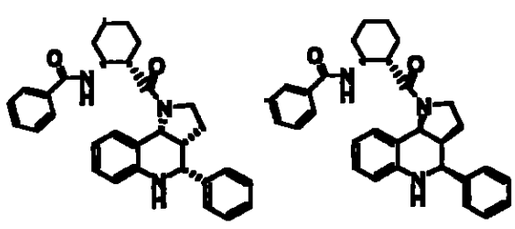
(4-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)amino]carbonil}bencil)carbamato de terc-butilo



De la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 19 y utilizando el ácido 4-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}benzoico y el diclorhidrato de (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexanoamina, se sintetizó el compuesto del título.
CL/EM (ESI) m/z: 577 (MH^+).

Ejemplo 1

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



A una mezcla de (3aR*,4S*,9bS*)-4-fenil-

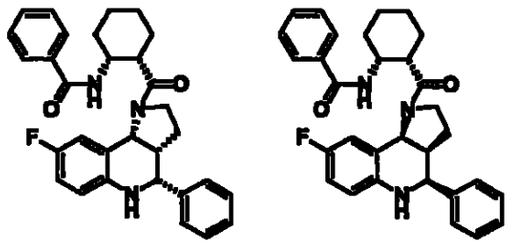
2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (620 mg, 2.47 mmol), ácido (1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexano-carboxílico (671 mg, 2.7 mmol), trietilamina (0.72 ml, 5.2 mmol), acetonitrilo (17 ml) y tetrahidrofurano (17 ml) se agregó gota a gota DEPC (440 mg, 2.7 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se dejó regresar a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (sobre Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evaporó. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (9:1-7:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título (735 mg, 62%) como una forma amorfa.

CL/EM (ESI) m/z: 480 (MH^+).

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

Ejemplo 2

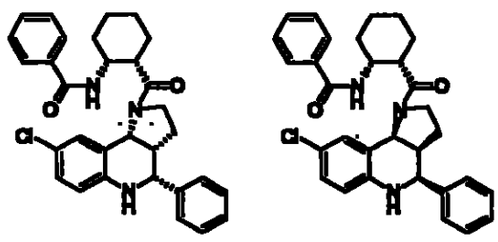
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-8-Fluoro-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 498 (MH^+).

Ejemplo 3

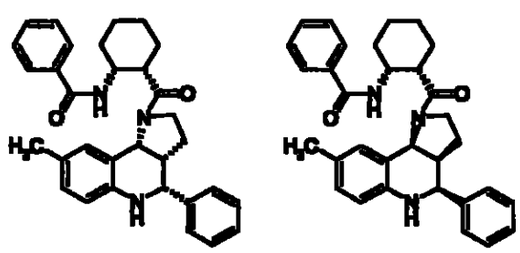
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-8-Cloro-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Ejemplo 4

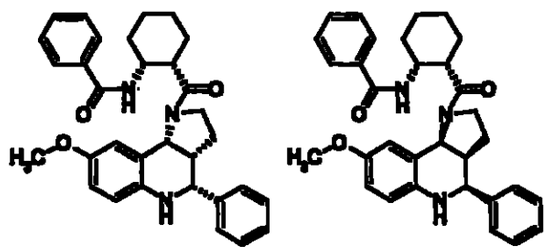
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-8-Metil-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Ejempl 5

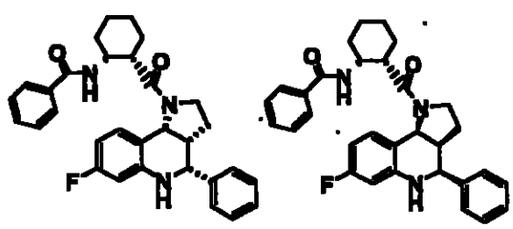
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-8-Metoxi-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Ejemplo 6

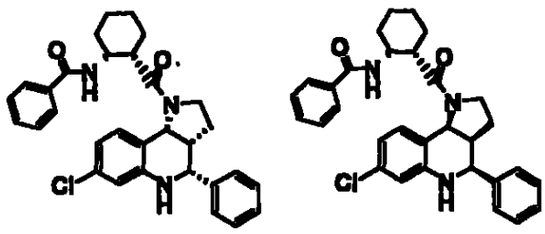
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-7-Fluoro-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 498 (MH^+).

Ejemplo 7

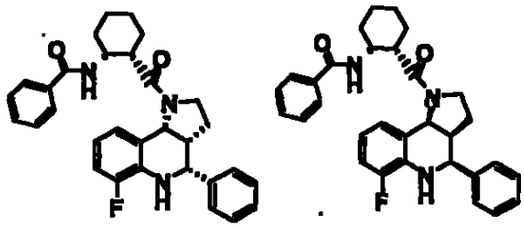
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-7-Cloro-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Ejemplo 8

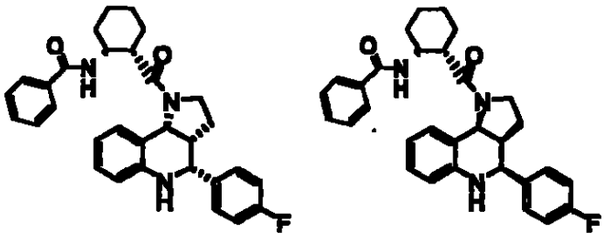
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-6-Fluoro-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 498 (MH^+).

Ejemplo 9

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

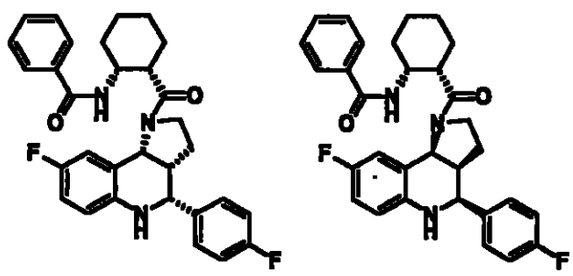


CL/EM (ESI) m/z: 498 (MH^+).

369
373

Ejemplo 10

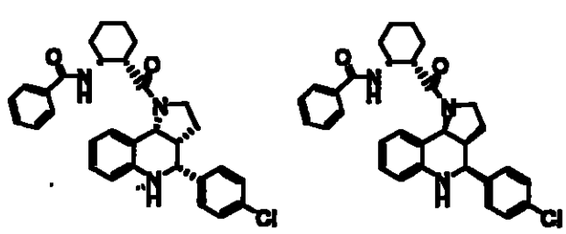
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-8-Fluoro-4-(4-fluorofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 516 (MH^+).

Ejemplo 11

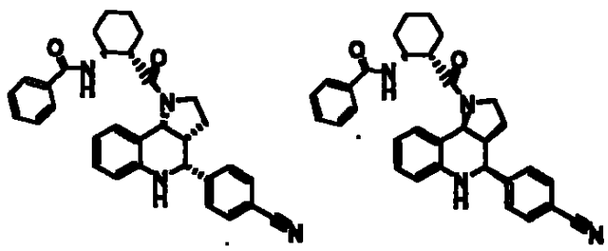
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(2-Clorofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Ejemplo 12

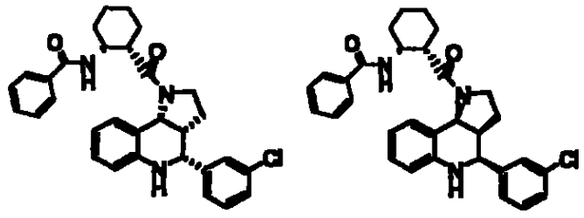
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(4-Cianofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 505 (MH^+).

Ejemplo 13

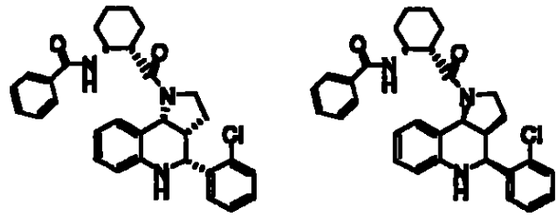
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(3-Clorofenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Ejemplo 14

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

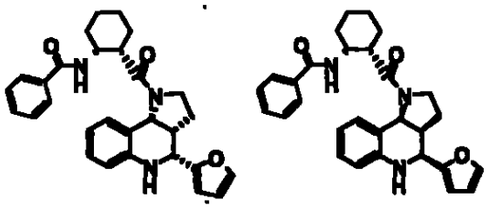


CL/EM (ESI) m/z: 514 (MH^+).

371
375

Ejemplo 15

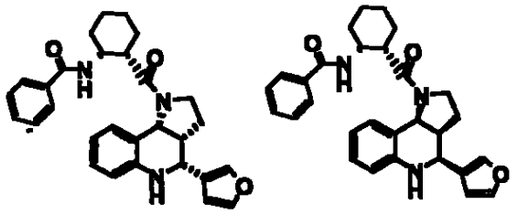
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(2-Furil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 470 (MH^+).

Ejemplo 16

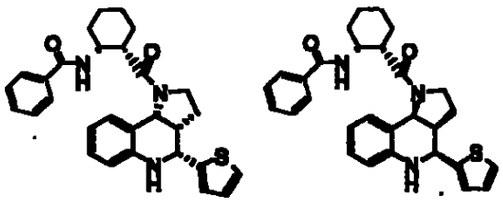
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(3-Furil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 486 (MH^+).

Ejemplo 17

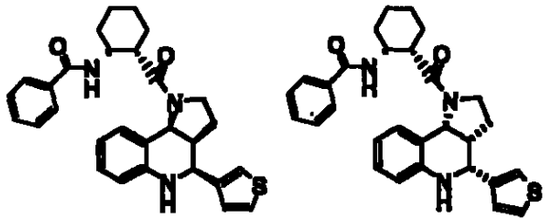
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(2-Tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 486 (MH^+).

Ejemplo 18

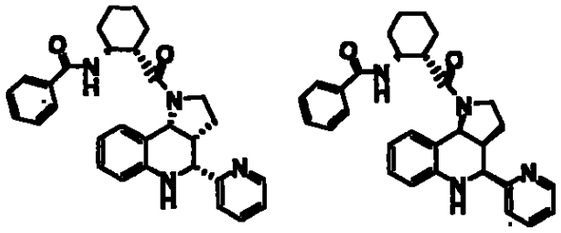
N-((1R,2S)-2-{[(3aS*,4S*,9bS*)-4-(3-Tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 486 (MH^+).

Ejemplo 19

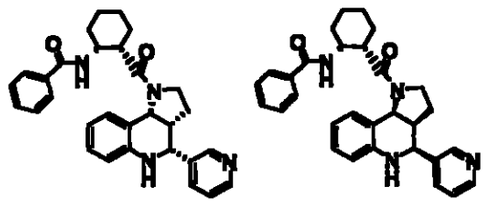
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-Piridin-2-il-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 481 (MH^+).

Ejemplo 20

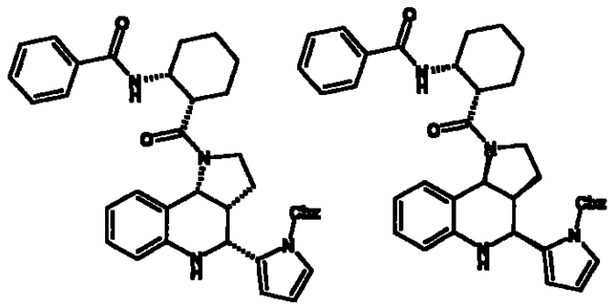
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-Piridin-3-il-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 481 (MH^+).

Ejemplo 21

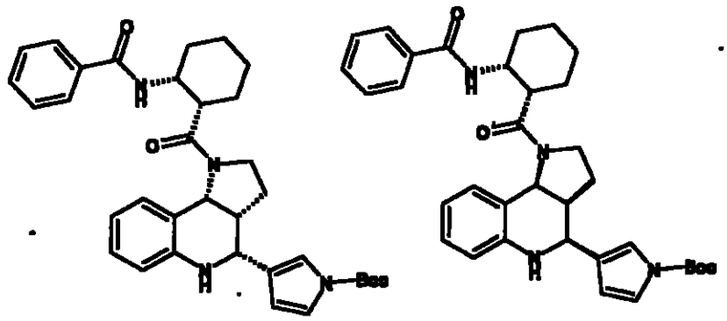
2-((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[(1S,2R)-2-(Benzoilamino)ciclohexil]-carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo



CL/EM (ESI) m/z: 603 (MH^+).

Ejemplo 22

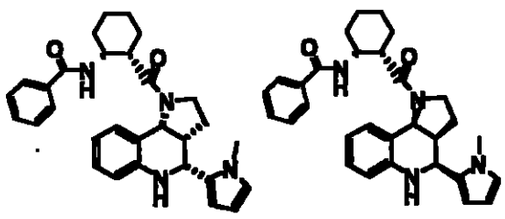
3-((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[(1S,2R)-2-(Benzoilamino)ciclohexil]-carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo



CL/EM (ESI) m/z: 569 (MH^+).

Ejemplo 23

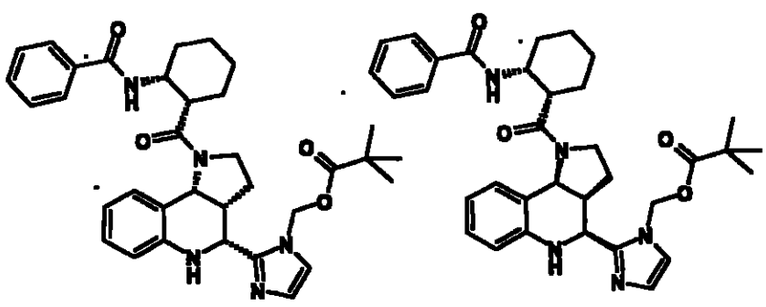
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(1-Metil-1H-pirrol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 483 (MH^+).

Ejemplo 24

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

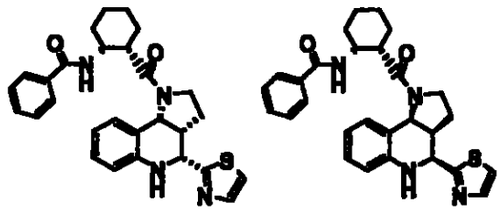


CL/EM (ESI) m/z: 584 (MH^+).

Ejemplo 25

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

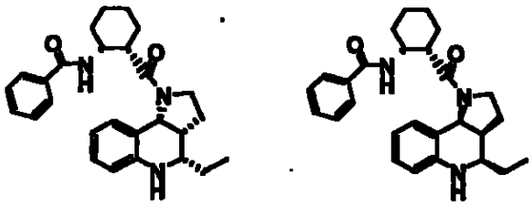
~~375~~
379



CL/EM (ESI) m/z: 487 (MH^+).

Ejemplo 26

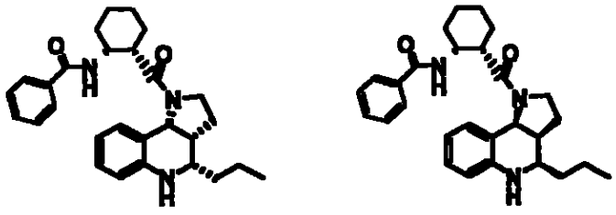
N-{(1R,2S)-2-[((3aR*,4R*,9bR*)-4-Etil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil]-ciclohexil}benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 432 (MH^+).

Ejemplo 27

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

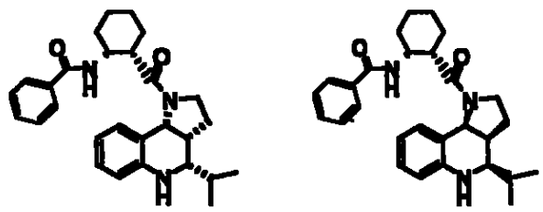


CL/EM (ESI) m/z: 446 (MH^+).

376
380

Ejemplo 28

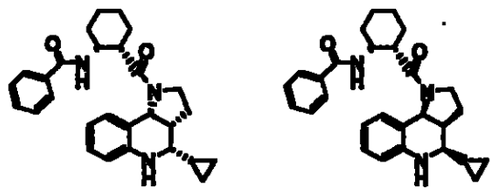
N-((1R,2S)-2-[(3aR*,4S*,9bR*)-4-Isopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 446 (MH^+).

Ejemplo 29

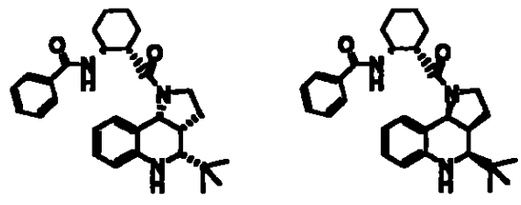
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4S*,9bR*)-4-Ciclopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 444 (MH^+).

Ejemplo 30

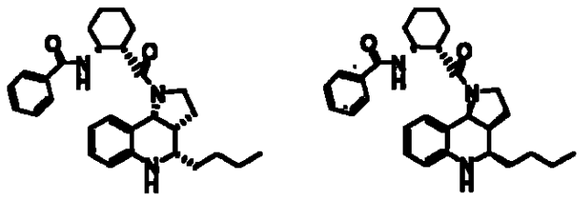
N-{(1R,2S)-2-[((3aR*,4S*,9bR*)-4-terc-Butil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil]-ciclohexil}benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 460 (MH^+).

Ejemplo 31

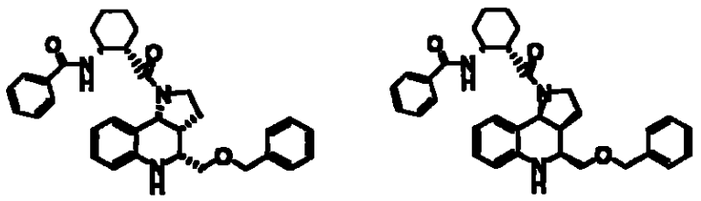
N-{(1R,2S)-2-[((3aR*,4S*,9bR*)-4-Butil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil]-ciclohexil}benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 460 (MH^+).

Ejemplo 32

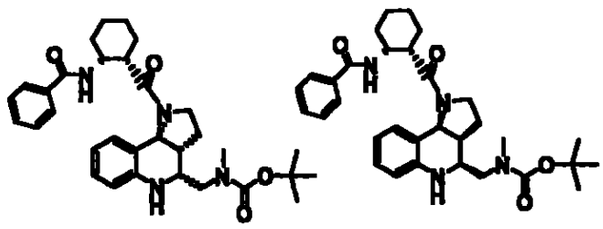
N-[(1R,2S)-2-({(3aR*,4S*,9bR*)-4-[(Benciloxi)metil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil)ciclohexil]benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 524 (MH^+).

Ejemplo 33

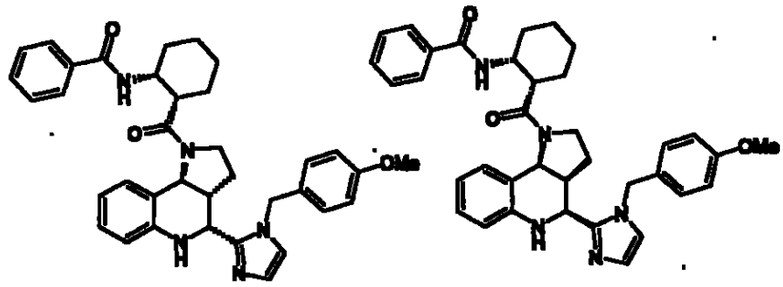
[((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[(1S,2R)-2-(Benzoilamino)ciclohexil]-carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo



CL/EM (ESI) m/z: 547 (MH^+).

Ejemplo 34

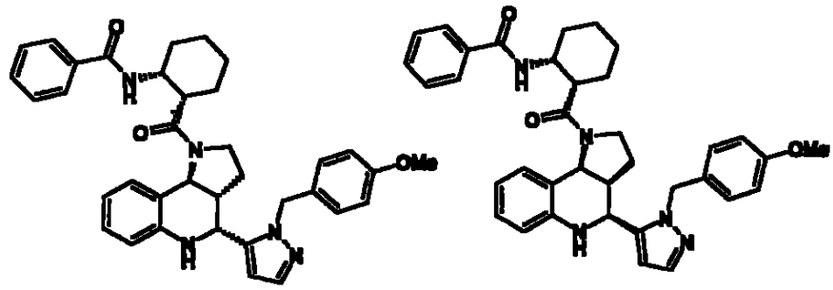
N-[(1R,2S)-2-({(3aR*,4R*,9bR*)-4-[1-(4-Metoxibencil)-1H-imidazol-2-il]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil)ciclohexil]benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 560 (MH^+).

Ejemplo 35

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

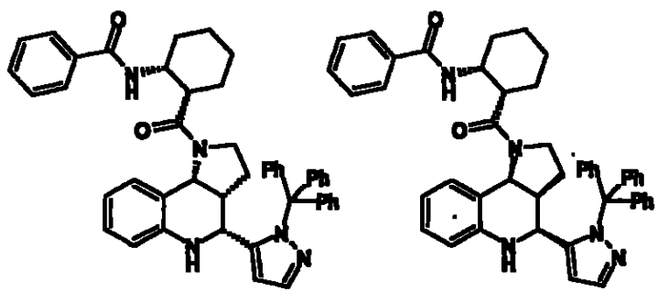


CL/EM (ESI) m/z: 590 (MH^+).

379
383

Ejemplo 36

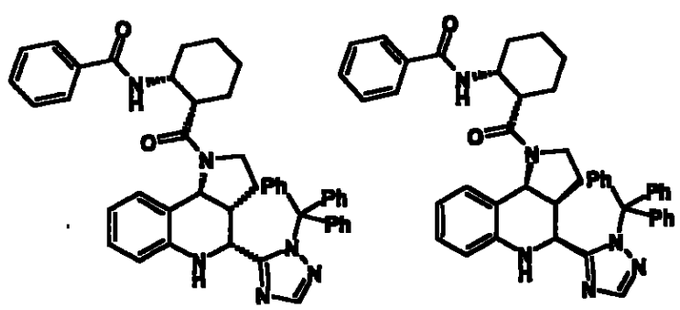
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(1-Tritil-1H-pirazol-5-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 712 (MH^+).

Ejemplo 37

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

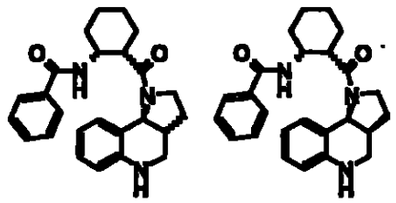


CL/EM (ESI) m/z: 713 (MH^+).

Ejemplo 38

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

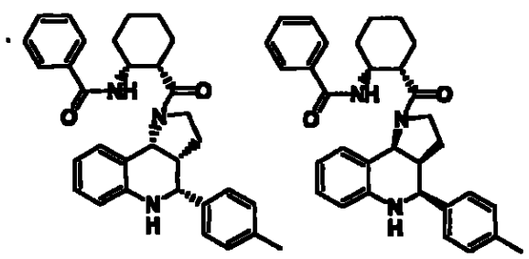
380
384



CL/EM (ESI) m/z: 404 (MH^+).

Ejemplo 39

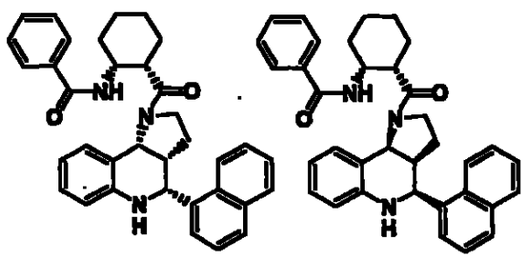
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(4-Metilfenil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Ejemplo 40

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

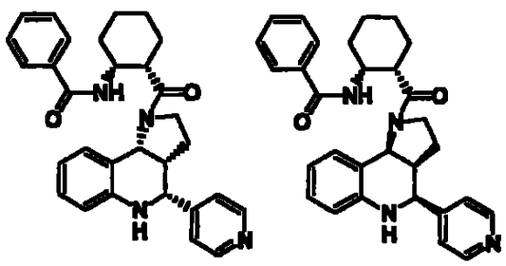


CL/EM (ESI) m/z: 530 (MH^+).

381
385

Ejempl 41

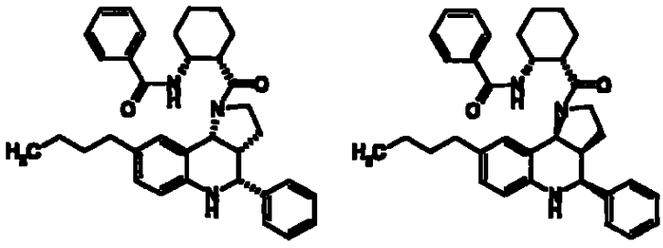
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-Piridin-4-il-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 481 (MH^+).

Ejemplo 42

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



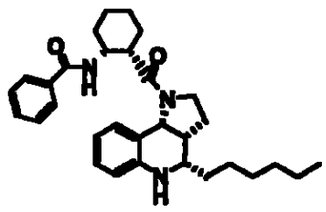
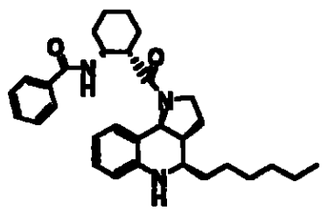
CL/EM (ESI) m/z: 536 (MH^+).

Ejemplo 43

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

382

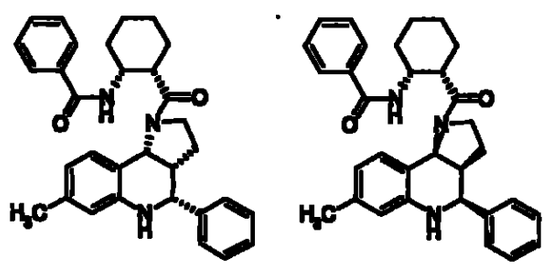
386

CL/EM (ESI) m/z: 488 (MH^+).

Ejemplo 44

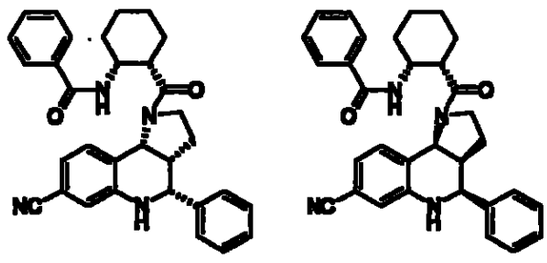
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-7-Metil-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Ejemplo 45

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

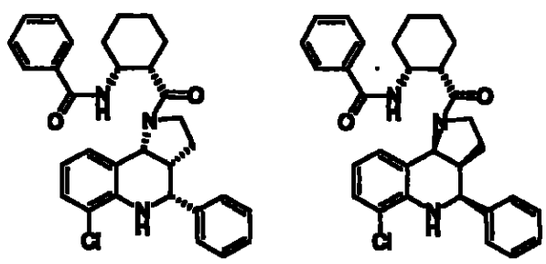


CL/EM (ESI) m/z: 505 (MH^+).

383
387

Ejempl 46

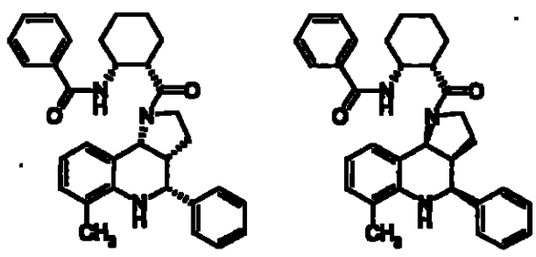
N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-6-Cloro-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Ejemplo 47

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



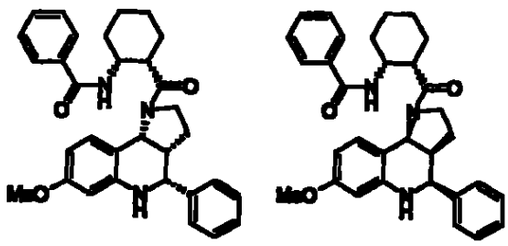
CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Ejemplo 48

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

384

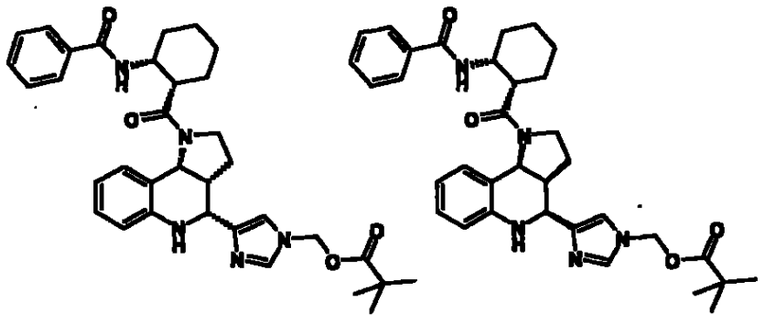
388



CL/EM (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Ejemplo 49

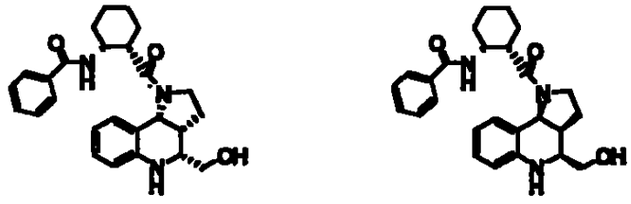
[4-((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[(1S,2R)-2-(Benzoilamino)-ciclohexil]carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-imidazol-1-il]pivalato



CL/EM (ESI) m/z: 584 (MH^+).

Ejemplo 50

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



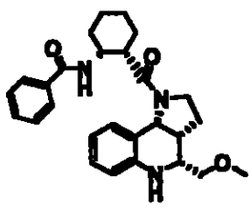
El compuesto (850 mg, 1.62 mmol) sintetizado en el

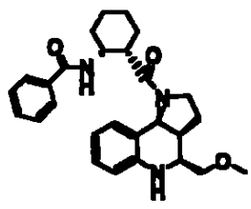
Ejemplo 32 se disolvió en etanol (25 ml) y la reacción de hidrogenación se llevó a cabo en presencia de paladio al 10% sobre carbón (50% acuoso, 500 mg) a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol. El producto filtrado y los productos lavados se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (10 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (4:1-1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 19%) como una forma amorfa.

CL/EM (ESI) m/z: 434 (MH^+).

Ejemplo 51

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





El hidruro de sodio (60% en aceite, 14 mg, 0.1 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (1 ml), el compuesto (35 mg, 0.08 mmol) sintetizado en el Ejemplo 50 se agregó bajo enfriamiento con hielo y la suspensión se agitó durante 1 hora. Se agregó a la misma yoduro de metilo (14 mg, 0.1

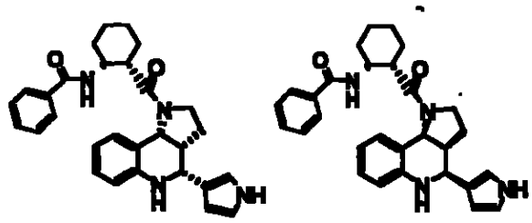
386
390

mmol) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (sobre Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (10 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (4:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 84%) como una forma amorfa.

CL/EM (ESI) m/z: 448 (MH^+).

Ejemplo 52

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



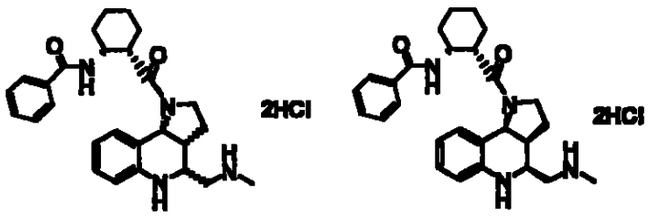
El compuesto (537 mg, 0.94 mmol) sintetizado en el Ejemplo 22 se disolvió en diclorometano (3 ml), se agregó TFA (1 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua helada a la mezcla de reacción, se basificó con una solución acuosa de hidróxido de

387
391

sodio 8N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (4:1-1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 16%) como una forma amorfa, incolora.
CL/EM (ESI) m/z: 469 (MH^+).

Ejemplo 53

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



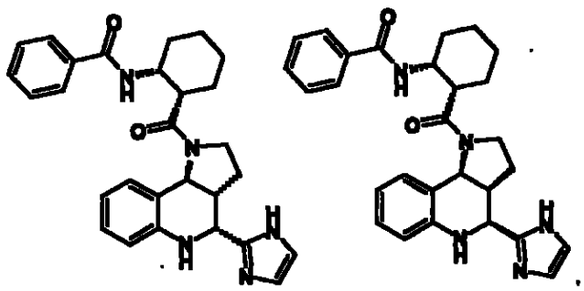
El compuesto (130 mg, 0.238 mmol) sintetizado en el Ejemplo 33 se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4N en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Los cristales precipitados se recolectaron por medio de la filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 89%).

388
392

CL/EM (ESI) m/z: 447 (MH^+).

Ejemplo 54

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



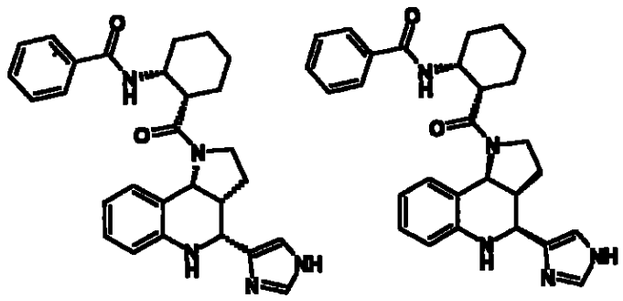
El compuesto (200 mg, 0.34 mmol) sintetizado en el Ejemplo 24 se disolvió en metanol (4 ml) y se agregó una solución acuosa de amoníaco al 28% (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se sometió a la destilación azeotrópica con etanol. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice básico (30 g) y se eluyó con acetato de etilo-metanol (1:0-11:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (152 mg, 95%) como un polvo incoloro.

CL/EM (ESI) m/z: 470 (MH^+).

389
393

Ejempl 55

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

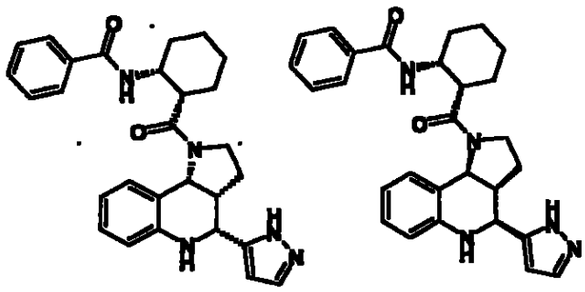


De la misma manera como en el Ejemplo 54 y utilizando el compuesto sintetizado en el Ejemplo 49, se sintetizó el compuesto del título.

CL/EM (ESI) m/z: 470 (MH^+).

Ejemplo 56

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



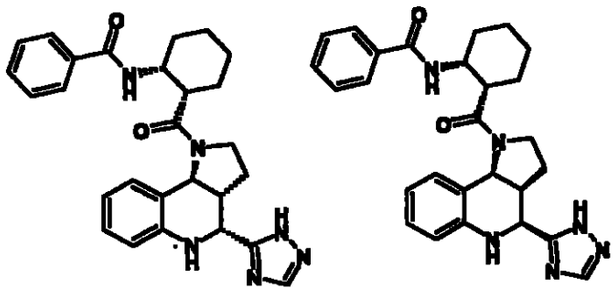
El compuesto (126 mg, 0.18 mmol) sintetizado en el Ejemplo 36 se disolvió en diclorometano (3 ml), se agregó

390
394

monohidrato de ácido p-toluensulfónico (37 mg, 0.23 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 6% y salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice básico (30 g) y se eluyó con acetato de etilo-metanol (1:0-19:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 79%) como un polvo incoloro.
CL/EM (ESI) m/z: 470 (MH^+).

Ejemplo 57

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

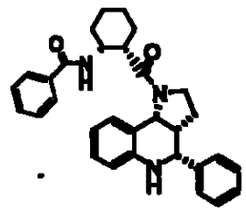


De la misma manera como en el Ejemplo 56 y utilizando el compuesto del Ejemplo 37, se sintetizó el compuesto del título.
CL/EM (ESI) m/z: 471 (MH^+).

391
395

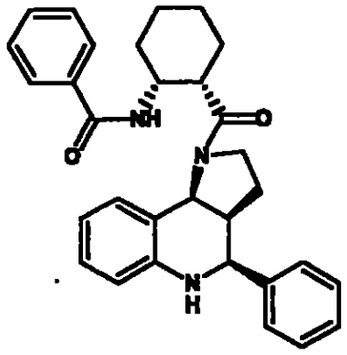
Ejemplo 58

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



y

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



El compuesto (1.38 g, 2.88 mmol) sintetizado en el Ejemplo 1 se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (3:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (3aR,4R,9bR) (486 mg, 35%) como una forma amorfa a partir de la primera fracción eluida CL/EM (ESI) m/z: 480 (MH^+).

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

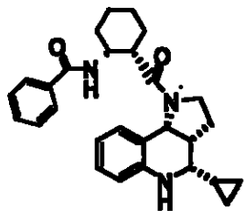
CL/EM (ESI) m/z: 480 (MH^+).

392
396

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

Ejemplo 59

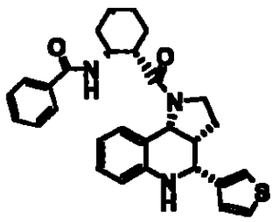
N-((1R,2S)-2-[(3aR,4S,9bR)-(4-Ciclopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil]-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 444 (MH^+).

Ejemplo 60

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

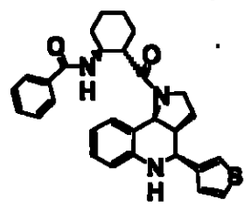


CL/EM (ESI) m/z: 486 (MH^+).

y

393
397

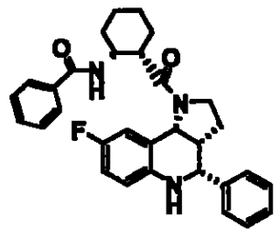
N-((1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 486 (MH^+).

Ejemplo 61

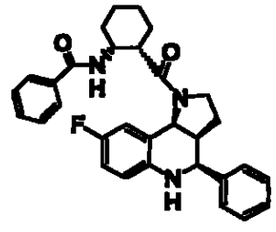
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-8-Fluoro-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 499 (MH^+).

y

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

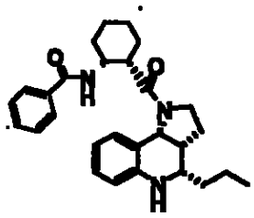


394
398

CL/EM (ESI) m/z: 499 (MH^+).

Ejemplo 62

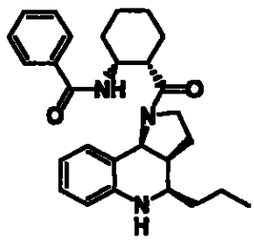
N-{(1R,2S)-2-[(3aR,4S,9bR)-(4-Propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil]-ciclohexil}benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 446 (MH^+).

y

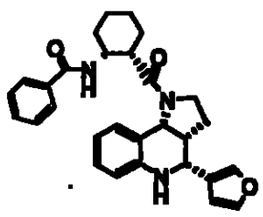
N-{(1R,2S)-2-[(3aS,4S,9bS)-(4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil]-ciclohexil}benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 446 (MH^+).

Ejemplo 63

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

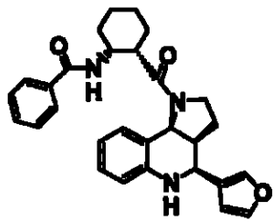


395
399

CL/EM (ESI) m/z: 486 (MH^+).

y

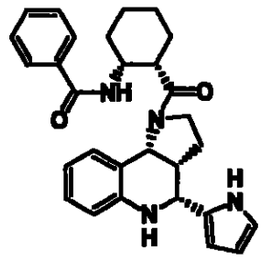
N-((1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-(3-furil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 486 (MH^+).

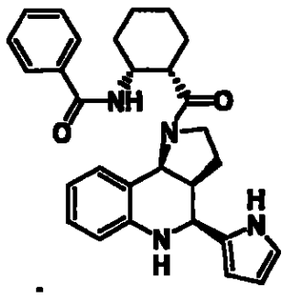
Ejemplo 64

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



y

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



El 2-((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[(1S,2R)-2-(benzoilamino)-ciclohexil]carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (407 mg, 0.67 mmol) se disolvió en metanol (3 ml), se agregó paladio al 10% sobre carbón (50% acuoso, 240 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La solución de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (9:1-4:1, v/v). El compuesto del título (3aR,4R,9bR) (64 mg, 20%) se obtuvo como una forma amorfa, incolora a partir de la primera fracción eluida.

CL/EM (ESI) m/z: 469 (MH+).

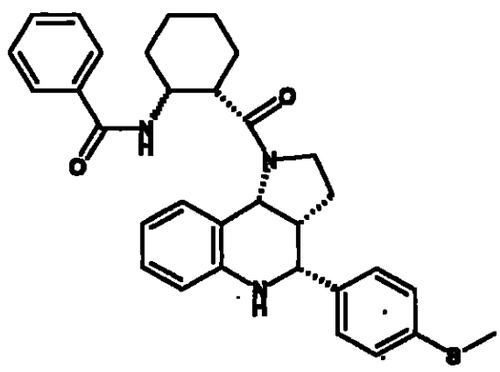
El compuesto del título (3aS,4S,9bS) (78 mg, 25%) se obtuvo como una forma amorfa, incolora a partir de la segunda fracción eluida.

CL/EM (ESI) m/z: 469 (MH^+).

401

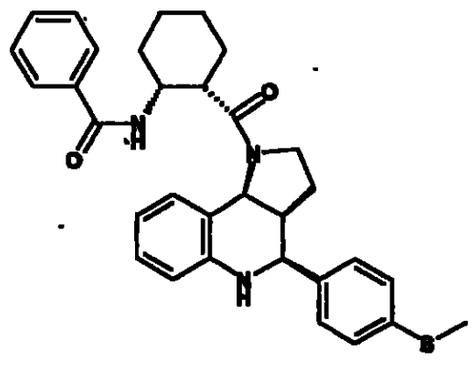
Ejemplo 65

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



y

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



A una suspensión de la (3aS,4R,9bR)-4-[4-(metiltio)fenil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (1.10 g, 3.0 mmol) y el ácido (1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexanocarboxílico (0.74 g, 3.0 mmol) en DMF (20 ml) se agregó bajo enfriamiento con hielo trietilamina

(0.91 g, 9.0 mmol) y luego una solución de DEPC (0.49 g, 3.0 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (2:1-1:1, v/v) para proporcionar la N-[(1R,2S)-2-({(3aR,4R,9bR)-4-[4-(metiltio)fenil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil)ciclohexil]benzamida (0.45 g, 29%) a partir de la primera fracción eluida.

CL/EM (ESI) m/z: 526 (MH^+).

La N-[(1R,2S)-2-({(3aS,4S,9bS)-4-[4-(metiltio)-fenil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil)ciclohexil]benzamida (0.42 g, 27%) se obtuvo a partir de la segunda fracción eluida.

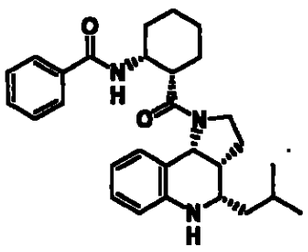
CL/EM (ESI) m/z: 526 (MH^+).

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

Ejemplo 66

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

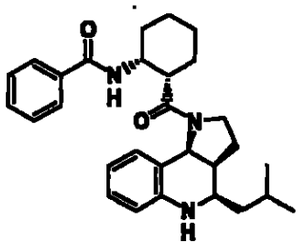
403 398



CL/EM (ESI) m/z: 460 (MH^+).

y

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



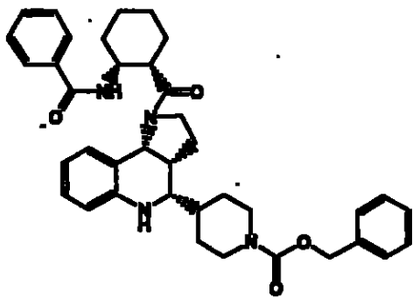
Después de la purificación en columna de gel de sílice, la cristalización de acetato de etilo-éter isopropílico proporcionó cristales incoloros que tienen un punto de fusión de 173.3-173.4°C.

CL/EM (ESI) m/z: 460 (MH^+).

Ejemplo 67

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

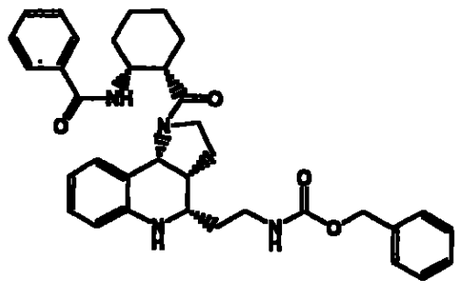
404 399



CL/EM (ESI) m/z: 621 (MH^+).

Ejemplo 68

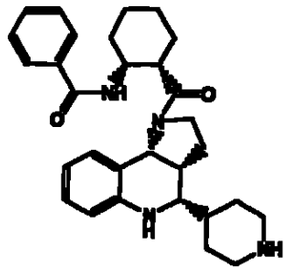
2-((3aR,4S,9bR)-1-{[(1S,2R)-2-(Benzoilamino)ciclohexil]-carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)etilcarbato de bencilo



CL/EM (ESI) m/z: 581 (MH^+)

Ejemplo 69

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



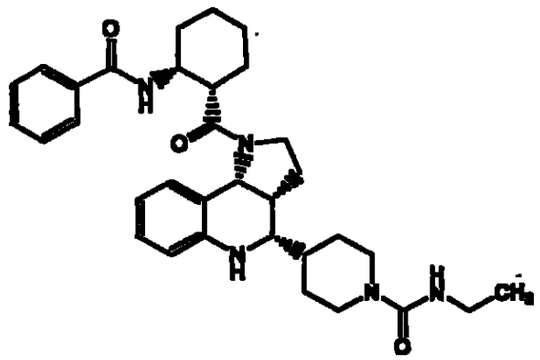
405 400

Una suspensión del compuesto (0.41 g, 0.66 mmol) sintetizado en el Ejemplo 67 y paladio al 10% sobre carbón (50% acuoso, 0.04 g) en metanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 48 horas. El catalizador se filtró y se lavó con metanol y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice básico (30 g) y se eluyó con acetato de etilo-metanol (3:1, v/v). La recristalización de metanol-éter proporcionó el compuesto del título (0.16 g, 50%) como cristales de color blanco.

CL/EM (ESI) m/z: 487 (MH^+).

Ejemplo 70

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



Una mezcla del compuesto (0.20 g, 0.41 mmol) sintetizado en el Ejemplo 69, trietilamina (0.17 g, 1.64

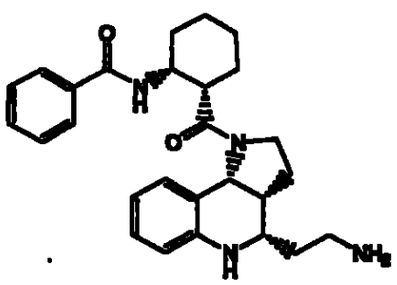
466 401

mmol), isocianato de etilo (0.058 g, 0.82 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó de hexano-acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0.20 g, 87%) como cristales de color blanco.

CL/EM (ESI) m/z: 558 (MH^+).

Ejemplo 71

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



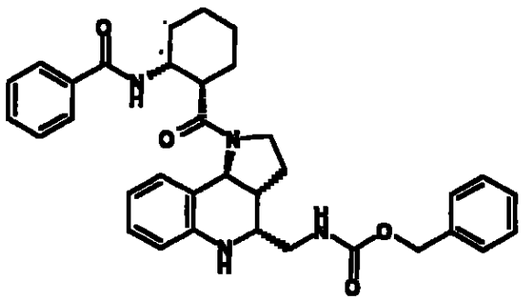
De la misma manera como en el Ejemplo 69 y utilizando el compuesto sintetizado en el Ejemplo 68, se sintetizó el compuesto del título.

CL/EM (ESI) m/z: 447 (MH^+).

407 402

Ejemplo 72

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



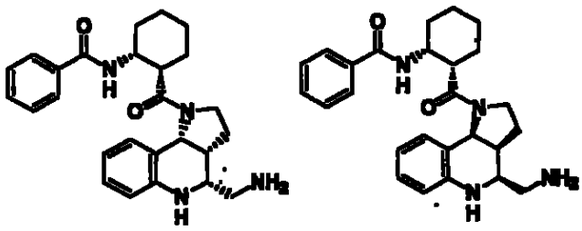
A una solución (14 ml) del (3aR*,4R*,9bR*)-4-({[benciloxi]carbonil}amino)metil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-carboxilato de terc-butilo (1.29 g, 2.93 mmol) en metanol se agregó gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno 4N en acetato de etilo (1.94 ml, 7.77 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), se agregó trietilamina (0.868 ml, 6.21 mmol), ácido (1S,3R)-2-(benzoilamino)ciclohexano-carboxílico (563 mg, 2.28 mmol) y DEPC (0.310 ml, 2.07 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la

cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (9:1-1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (69.6 mg, 6%) como una forma amorfa a partir de la primera fracción eluida. El ((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[1S,2R]-2-(benzoilamino)ciclohexil}-carbonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il]metilcarbamato de bencilo (480 mg, 41%) se obtuvo a partir de la segunda fracción eluida.

CL/EM (ESI) m/z: 567 (MH^+).

Ejemplo 73

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



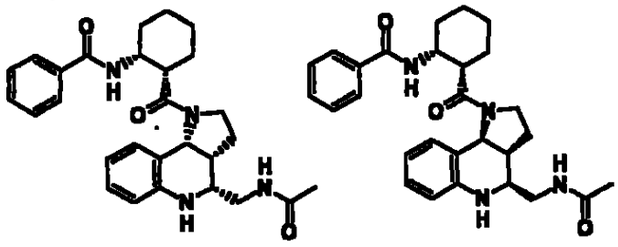
Una solución del ((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[1S,2R]-2-(benzoilamino)ciclohexil}carbonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il]metilcarbamato de bencilo (480 mg, 0.847 mmol) obtenido en el Ejemplo 72 en metanol (8 ml) se agitó en presencia de paladio al 10% sobre carbón (50% acuoso, 100 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 días. El catalizador se filtró y el producto filtrado se

concentró bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (1:0-1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (283 mg, 77%) como una forma amorfa.

CL/EM (ESI) m/z: 433 (MH^+).

Ejemplo 74

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



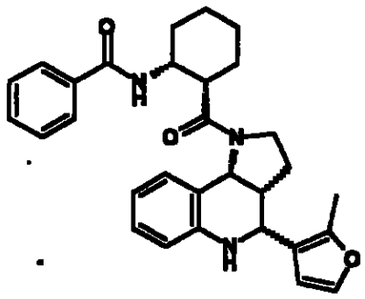
A una solución del compuesto (163 mg , 0.377 mmol) sintetizado en el Ejemplo 73 en tetrahidrofurano (3 ml) se agregó anhídrido acético (0.179 ml, 1.88 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice básico y se eluyó con hexano-acetato de etilo (8:2-0:1; v/v) para proporcionar el compuesto del título (117 mg, 60%) como una forma amorfa.

CL/EM (ESI) m/z: 475 (MH^+).

410 405

Ejemplo 75

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



A una suspensión del clorhidrato de (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(2-metil-3-furil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexanoamina (201 mg, 0.445 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó trietilamina (0.203 ml, 1.47 mmol) y cloruro de benzoilo (0.0568 ml, 0.490 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, se agregó agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (4:1-3:2, v/v) para proporcionar el compuesto del título (176 mg, 82%) como una forma amorfa.

CL/EM (ESI) m/z: 484 (MH^+).

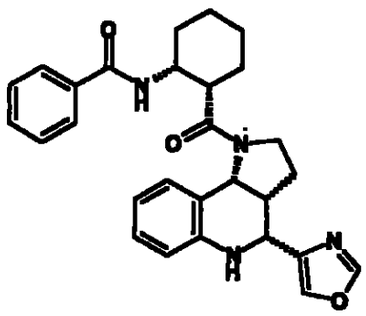
Los siguientes compuestos del Ejemplo 76 -Ejemplo

ACI 406

80 se sintetizaron utilizando los compuestos mostrados en la Tabla 3 de la misma manera como en el Ejemplo 75.

Ejemplo 76

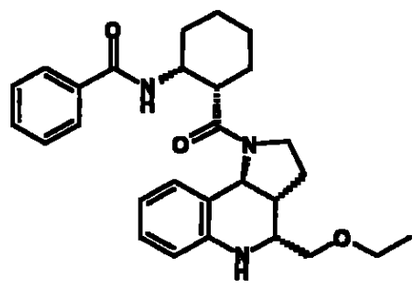
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1,3-Oxazol-4-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 471 (MH^+).

Ejemplo 77

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

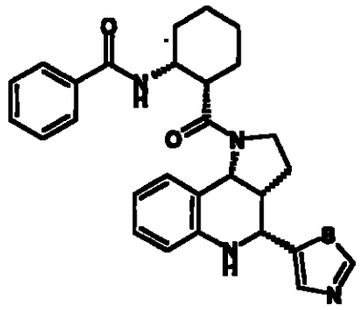


CL/EM (ESI) m/z: 462 (MH^+).

412 467

Ejempl 78

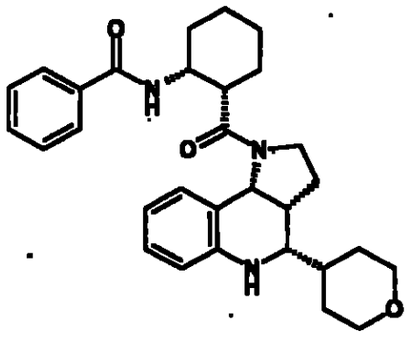
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1,3-Tiazol-5-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 487 (MH^+).

Ejemplo 79

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

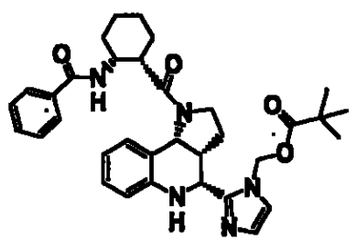


CL/EM (ESI) m/z: 488 (MH^+).

Ejemplo 80

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

413 498



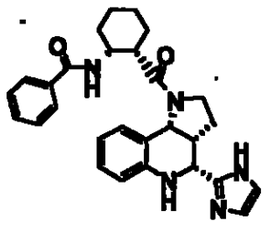
El diclorhidrato de pivalato de [2-((3aR,4R,9bR)-1-{[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-imidazol-1-il]metilo (1.28 g, 2.31 mmol) se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio al 10% (15 ml) y se agregó cloruro de benzoilo (0.303 ml, 0.260 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la capa orgánica, separada se lavó con salmuera saturada y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (3:2-1:9, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1.25 g, 93%) como una forma amorfa.

CL/EM (ESI) m/z: 584 (MH^+).

Ejemplo 81

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

414 409



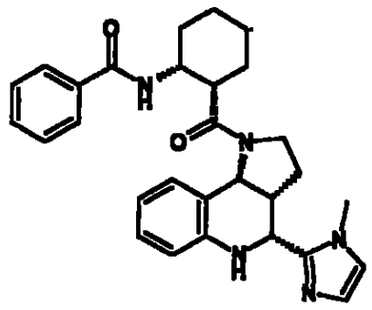
El compuesto (1.25 g, 2.14 mmol) sintetizado en el Ejemplo 80 se disolvió en metanol (50 ml), se agregó amoníaco acuoso al 25% (25 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas. El solvente se evaporó y el residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo-metanol (1:0-9:1, v/v). El compuesto del título (0.929 g, 92%) se obtuvo como una forma amorfa, incolora a partir de la fracción objetivo.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.35-2.23 (12H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 2.82-2.95 (1H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 4.25-4.42 (2H, m), 4.77 (1H, d, J=2.7 Hz), 5.65 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.51 (1H, dd, J=8.1, 0.9 Hz), 6.69-6.76 (1H, m), 6.93-7.05 (1H, m), 7.20-7.28 (3H, m), 7.34-7.51 (4H, m), 7.72-7.85 (2H, m). CL/EM (ESI) m/z: 470 (MH^+).

Ejemplo 82

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

915 440

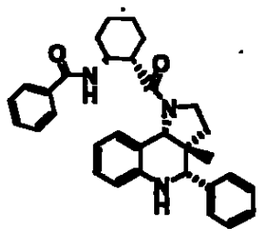


A una solución del compuesto (119 mg, 0.252 mmol) sintetizado en el Ejemplo 81 en DMF (1 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 12.1 mg, 0.30 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó gota a gota yoduro de metilo (0.0187 ml, 0.30 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (5:95, v/v) para proporcionar el compuesto del título (76.5 mg, 63%) como una forma amorfa.

CL/EM (ESI) m/z: 484 (MH^+).

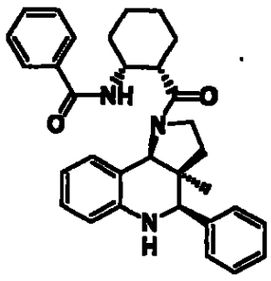
Ejemplo 83

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



y

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



El clorhidrato de (3aR*,4S*,9bR*)-3a-metil-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (210 mg, 0.62 mmol) se suspendió en acetonitrilo (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml), se agregó trietilamina (263 mg, 2.6 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El ácido (1S,2R)-2-(benzoilamino)-ciclohexanocarboxílico (170 mg, 0.68 mmol) se agregó a esta suspensión y se agregó DEPC (110 mg, 0.68 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó regresar a la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio se agregó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó

(sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (10 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (9:1-1:1, v/v) para proporcionar una mezcla de diastereómeros (170 mg, 56%) como una forma amorfa.

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

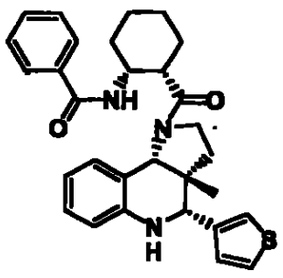
CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

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

CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Ejemplo 84

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

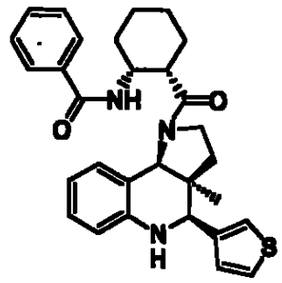


y

418

413

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



A una mezcla de la (3aS*,4R*,9bR*)-3a-metil-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (750 mg, 2.77 mmol), ácido (1S,2R)-2-(benzoilamino) ciclohexanocarboxílico (685 mg, 2.77 mmol), trietilamina (606 mg, 6.10 mmol), acetonitrilo (14 ml) y tetrahidrofurano (14 ml) se agregó DEPC (500 mg, 3.05 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se dejó regresar a la temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (sobre Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (100 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (4:1-1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (3aR,4R,9bR) (110 mg, 8%) como una forma amorfa a partir de la primera fracción eluida.

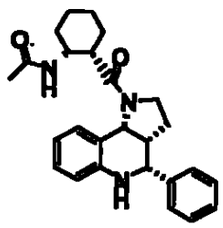
CL/EM (ESI) m/z: 500 (MH^+).

El compuesto del título (3aS,4S,9bS) (150 mg, 10%) se obtuvo como una forma amorfa a partir de la fracción eluida subsecuentemente.

CL/EM (ESI) m/z: 500 (MH^+).

Ejemplo 85

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



A una mezcla del compuesto (0.135 g, 0.3 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23, una solución acuosa de carbonato de sodio al 10% (5 ml) y acetato de etilo (10 ml) se agregó cloruro de acetilo (0.032 ml, 0.45 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro). El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (3:2-0:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (0.124 g, 99%) como una forma amorfa a partir de la fracción objetivo.

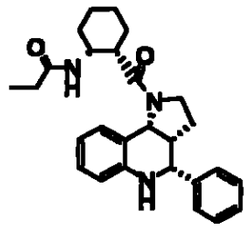
420 415

CL/EM (ESI) m/z: 418 (MH^+).

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

Ejemplo 86

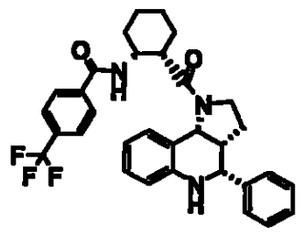
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-propanamida



CL/EM (ESI) m/z: 432 (MH^+).

Ejemplo 87

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

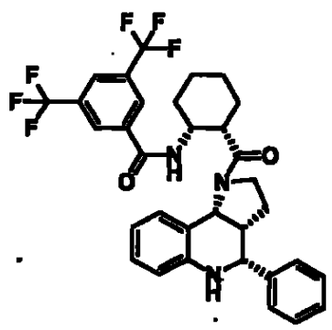


CL/EM (ESI) m/z: 548 (MH^+).

421 4/6

Ejemplo 88

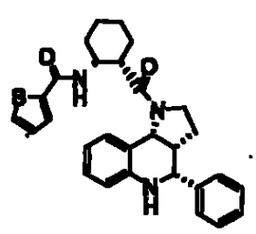
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-3,5-bis-(trifluorometil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 616 (MH^+).

Ejemplo 89

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

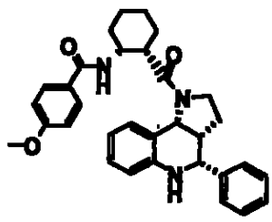


CL/EM (ESI) m/z: 486 (MH^+).

Ejemplo 90

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

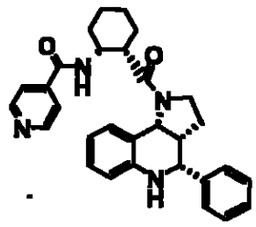
417
422



CL/EM (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Ejemplo 91

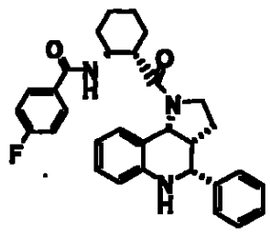
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-isonicotinamida



CL/EM (ESI) m/z: 481 (MH^+).

Ejemplo 92

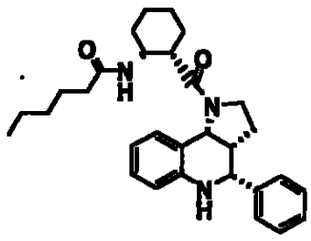
4-Fluoro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 498 (MH^+).

Ejemplo 93

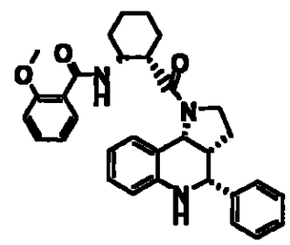
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)hexanamida



CL/EM (ESI) m/z: 474 (MH^+).

Ejemplo 94

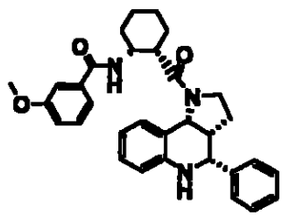
2-Metoxi-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Ejemplo 95

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



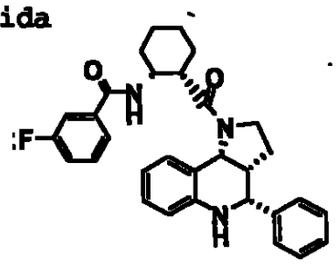
CL/EM (ESI) m/z: 510 (MH^+).

424

419

Ejempl 96

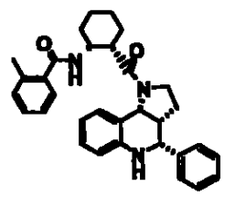
3-Fluoro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 498 (MH^+).

Ejemplo 97

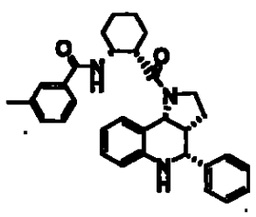
2-Metil-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Ejemplo 98

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

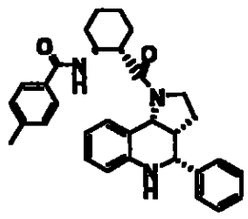


425 470

CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Ejemplo 99

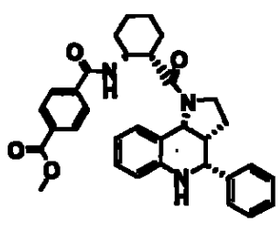
4-Metil-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Ejemplo 100

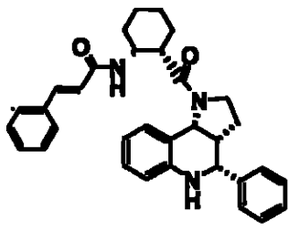
4-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)amino]carbonil}benzoato de metilo



CL/EM (ESI) m/z: 538 (MH^+).

Ejemplo 101

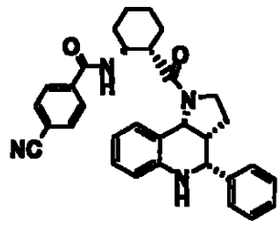
(2E)-3-Fenil-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)acrilamida



CL/EM (ESI) m/z: 506 (MH^+).

Ejemplo 102

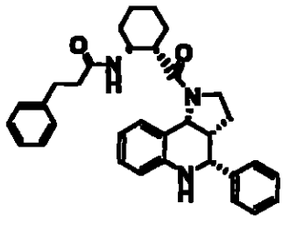
4-Ciano-N-((1R,2S)-2-([(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil)-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 505 (MH^+).

Ejemplo 103

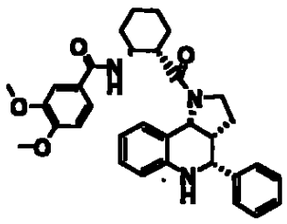
3-Fenil-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)propanamida



CL/EM (ESI) m/z: 508 (MH^+).

Ejemplo 104

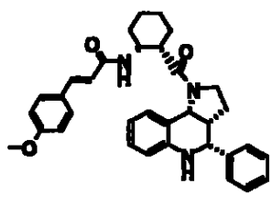
3,4-Dimetoxi-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 540 (MH^+).

Ejemplo 105

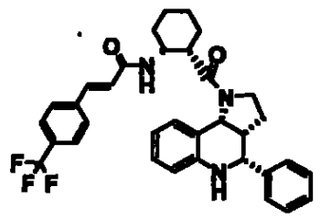
(2E)-3-(4-Metoxifenil)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)acrilamida



CL/EM (ESI) m/z: 536 (MH^+).

Ejemplo 106

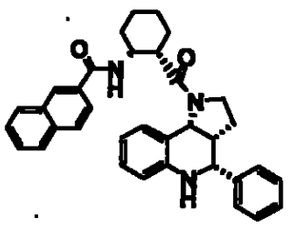
(2E)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]acrilamida



CL/EM (ESI) m/z: 574 (MH^+).

Ejemplo 107

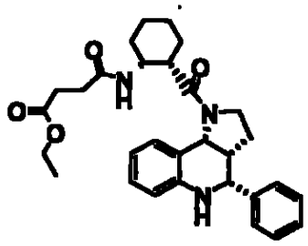
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-2-naftamida



CL/EM (ESI) m/z: 530 (MH^+).

Ejemplo 108

4-Oxo-4-[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)amino]butanoato de etilo



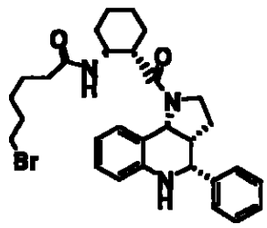
CL/EM (ESI) m/z: 504 (MH^+).

Ejemplo 109

6-Bromo-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)hexanamida

424

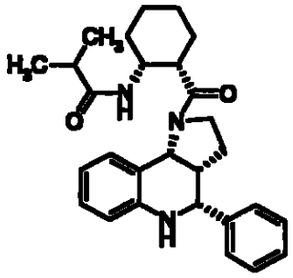
429



CL/EM (ESI) m/z: 554, 555 (MH^+).

Ejemplo 110

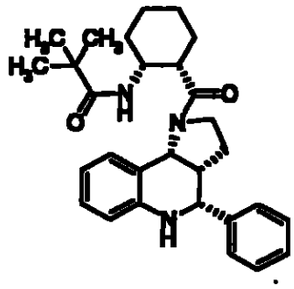
2-Metil-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)propanamida



CL/EM (ESI) m/z: 446 (MH^+).

Ejemplo 111

2,2-Dimetil-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)propanamida

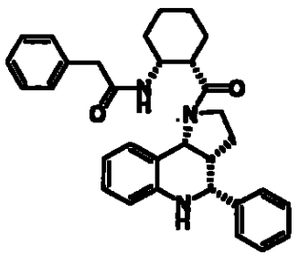


CL/EM (ESI) m/z: 460 (MH^+).

430 428

Ejempl 112

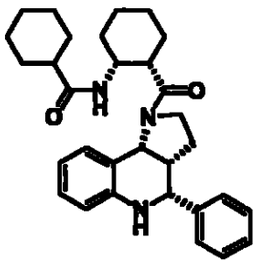
2-Fenil-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)acetamida



CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Ejemplo 113

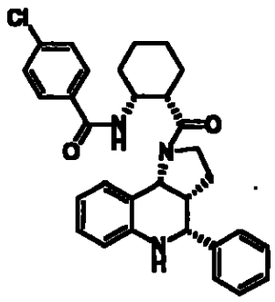
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-ciclohexanocarboxamida



CL/EM (ESI) m/z: 486 (MH^+).

Ejemplo 114

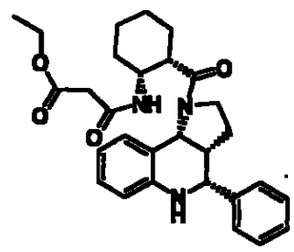
4-Cloro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Ejemplo 115

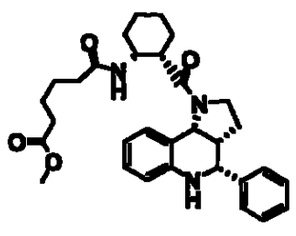
3-Oxo-3-[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)amino]propanoato de etilo



CL/EM (ESI) m/z: 490 (MH^+).

Ejemplo 116

6-Oxo-6-[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)amino]hexanoato de metilo

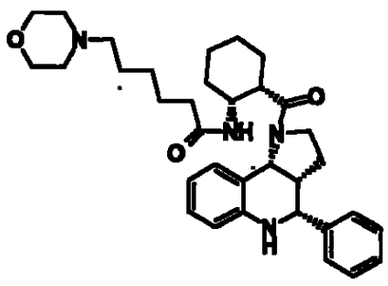


CL/EM (ESI) m/z: 518 (MH^+).

432 4/27

Ejemplo 117

6-Morfolin-4-il-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)hexanamida



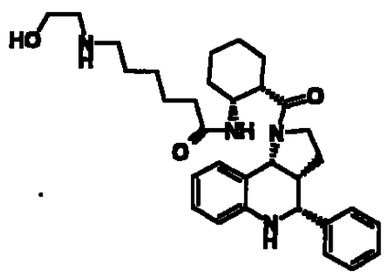
La 6-bromo-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)hexanoamida (166 mg, 0.30 mmol), morfolina (28 µl, 0.331 mmol) y carbonato de potasio (207 mg, 1.5 mmol) se calentaron bajo reflujo durante 6 horas en acetonitrilo (3 ml). Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice básico y se eluyó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (153 mg, 91%) como un sólido de color blanco.

CL/EM (ESI) m/z: 559 (MH^+).

433 428

Ejemplo 118

6-[(2-Hidroxietil)amino]-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)hexanamida

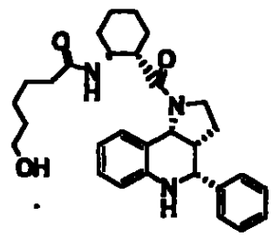


La 6-bromo-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)hexanamida (150 mg, 0.27 mmol) se agitó en 2-aminoetanol (3 ml) a 60°C durante 6 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice básico y se eluyó con acetato de etilo-metanol (5:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (106 mg, 73%) como un sólido de color blanco.

CL/EM (ESI) m/z: 533 (MH^+).

Ejemplo 119

6-Hidroxi-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)hexanamida

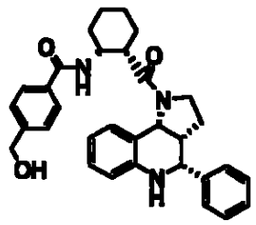


Una mezcla de cloruro de calcio (88 mg, 0.8 mmol), borohidruro de sodio (60 mg, 1.6 mmol), tetrahidrofurano (2.5 ml) y etanol (2.5 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. A la mezcla se agregó el 6-oxo-6-[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)amino]hexanoato de metilo (106 mg, 0.20 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice básico y se eluyó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (89 mg, 92%) como un sólido de color blanco.

CL/EM (ESI) m/z: 490 (MH^+).

Ejemplo 120

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

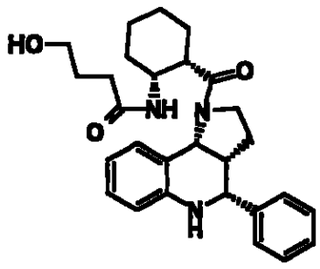


De la misma manera como en el Ejemplo 119 y utilizando el 4-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)amino]carbonil}benzoato de metilo, se sintetizó el compuesto del título.

CL/EM (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Ejemplo 121

4-Hidroxi-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)butanamida



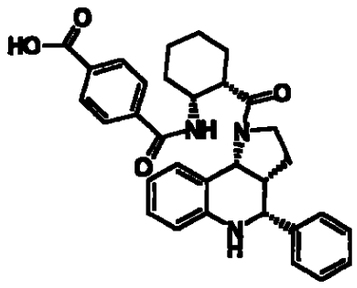
De la misma manera como en el Ejemplo 119 y utilizando el 4-oxo-4-(((1R,2S)-2-(((3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil)ciclohexil)amino)butanoato de etilo, se sintetizó el compuesto del título.

436 431

CL/EM (ESI) m/z: 462 (MH^+).

Ejemplo 122

Acido 4-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)amino]carbonil}benzoico



A una solución del 4-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)amino]carbonil}benzoato de metilo (77 mg, 0.14 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (1 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (1 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó (pH 7) por medio de la adición de ácido clorhídrico 3N bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se extrajo con un solvente mezclado de acetato de etilo-tetrahidrofurano (2:1, v/v). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter isopropílico-hexano (1:2, v/v) para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 68%) como un sólido de color

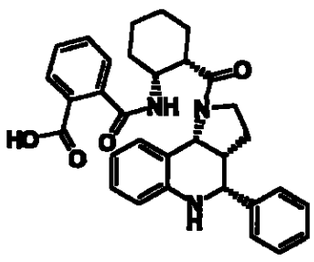
437 432

blanco.

CL/EM (ESI) m/z: 524 (MH^+).

Ejemplo 123

Acido 2-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)amino]carbonil}benzoico



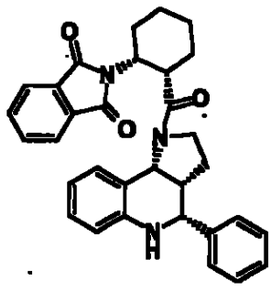
El compuesto (135 mg, 0.30 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23, anhídrido ftálico (53 mg, 0.36 mmol) y trietilamina (91.5 µl, 0.66 mmol) se calentaron bajo reflujo en cloroformo (4 ml) durante 20 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del título (136 mg, 87%) como un sólido de color blanco.

CL/EM (ESI) m/z: 524 (MH^+).

438 4/33

Ejemplo 124

2-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



A una solución del compuesto (70 mg, 0.13 mmol) del Ejemplo 123 y trietilamina (20.9 µl, 0.15 mmol) en DMF (5 ml) se agregó DEPC (24.5 µl, 0.15 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (3:1-1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (54 mg, 71%) como un sólido de color blanco.

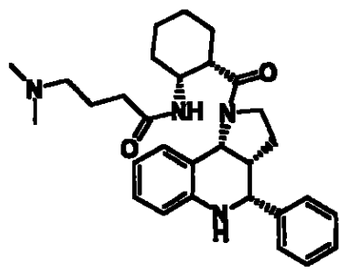
CL/EM (ESI) m/z: 506 (MH^+).

439

434

Ejemplo 125

(4-(Dimetilamino)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)butanamida



A una mezcla del compuesto (135 mg, 0.30 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23, ácido 4-(dimetilamino)butanóico (60 mg, 0.36 mmol) y trietilamina (0.167 ml, 1.2 mmol) en DMF (3 ml) se agregó DEPC (0.060 ml, 0.36 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se agregó una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice básico. El compuesto del título (129 mg, 88%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de una fracción eluida con acetato de etilo-metanol (1:0-9:1, v/v). CL/EM (ESI) m/z: 489 (MH^+).

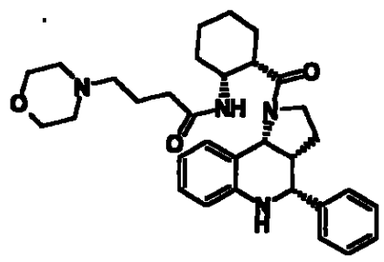
Los siguientes compuestos del Ejemplo 126 - Ejemplo

440 435

133 se sintetizaron utilizando los ácidos carboxílicos correspondientes de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 125.

Ejemplo 126

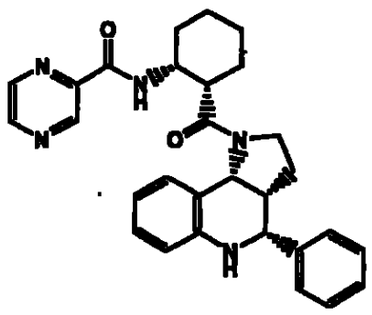
4-Morfolin-4-il-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)butanamida



CL/EM (ESI) m/z: 531 (MH^+).

Ejemplo 127

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

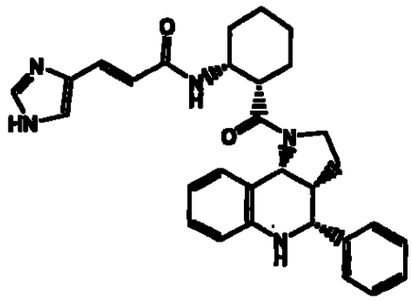


CL/EM (ESI) m/z: 482 (MH^+).

441 436

Ejempl 128

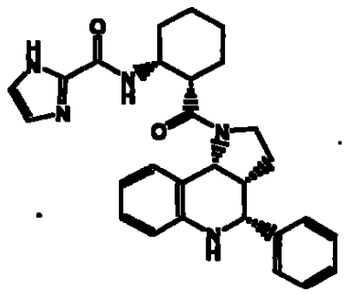
(2E)-3-(1H-Imidazol-4-il)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)acrilamida



CL/EM (ESI) m/z: 496 (MH^+).

Ejemplo 129

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



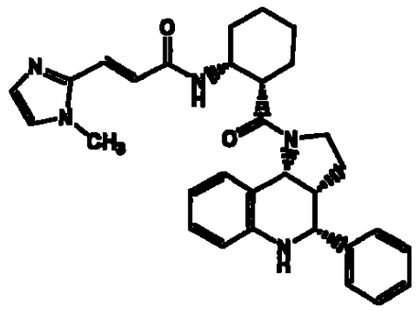
CL/EM (ESI) m/z: 470 (MH^+).

Ejemplo 130

(2E)-3-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)acrilamida

442

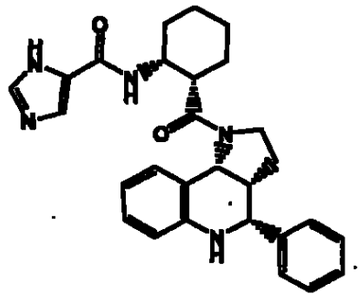
437



CL/EM (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Ejemplo 131

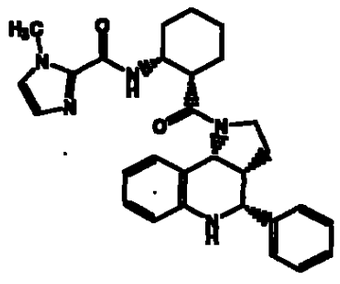
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-1H-imidazol-5-carboxamida



CL/EM (ESI) m/z: 470 (MH^+).

Ejemplo 132

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

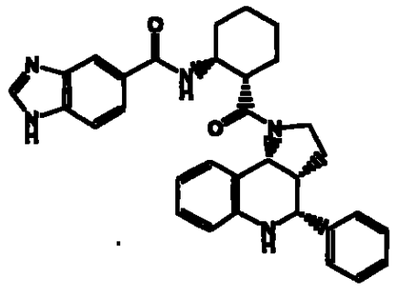


443 438

CL/EM (ESI) m/z: 484 (MH^+).

Ejemplo 133

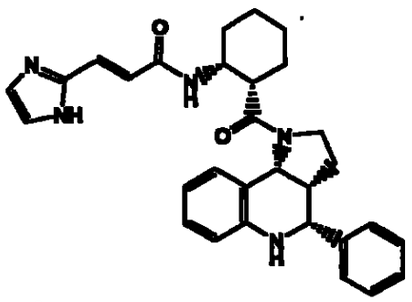
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



CL/EM (ESI) m/z: 520 (MH^+).

Ejemplo 134

(2E)-3-(1H-Imidazol-2-il)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)acrilamida



A una mezcla del compuesto (0.319 g, 0.712 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23, ácido (2E)-3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)acrílico (0.298 g, 0.783 mmol) y DMF (10 ml) se agregó trietilamina (0.3 ml, 2.14 mmol) y luego DEPC (0.127 ml, 0.783 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó

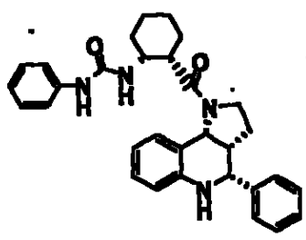
444 439

a la misma temperatura durante 30 minutos, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro). Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se sujetó en la cromatografía en columna utilizando gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (4:1-3:7, v/v). La (2E)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)-3-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)acrilamida (0.457 g, 87%) se obtuvo como una forma amorfa, incolora a partir de la fracción objetivo. El compuesto obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó gota a gota ácido clorhídrico 6N (0.206 ml, 1.24 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 30 minutos. Se agregó gota a gota una solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (0.2 ml) a 0°C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y después de la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo-metanol (1:0-7:3, v/v). El compuesto del título (0.228 g, 74%) se obtuvo como una forma amorfa, incolora a partir de la fracción objetivo.

CL/EM (ESI) m/z: 496 (MH^+).

Ejemplo 135

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



A una mezcla del compuesto (0.135 g, 0.3 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23, acetato de etilo (10 ml) y una solución acuosa de carbonado de sodio al 10% (5 ml) se agregó fenilisocianato (0.039 ml, 0.36 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro). El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (9:1-4:6, v/v). El compuesto del título (0.135 g, 91%) se obtuvo como una forma amorfa a partir de la fracción objetivo.

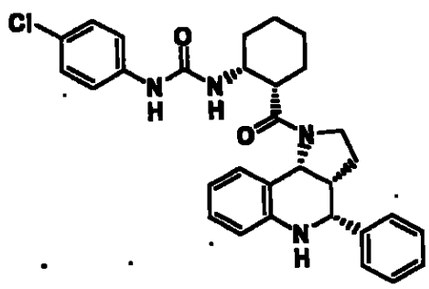
RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.35-2.00 (7H, m), 2.15-2.48 (3H, m), 2.83-2.97 (1H, m), 3.40-3.60 (3H, m), 3.80-4.18 (2H, m), 4.58 (1H, d, J=2.1 Hz), 5.67 (1H, d, J=7.2 Hz), 5.90-6.01 (1H, m), 6.50-6.60 (1H, m), 6.62-6.70 (1H, m), 6.89 (1H, s amplio),

6.94-7.07 (2H, m), 7.18-7.50 (10H, m).

CL/EM (ESI) m/z: 495 (MH^+).

Ejemplo 136

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



El compuesto (0.172 g, 0.384 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23, trietilamina (0.163 ml, 1.15 mmol) y 4-clorofenilisocianato (0.0709 g, 0.461 mmol) se agitaron durante 4.5 horas en tetrahidrofurano (10 ml). Una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (19:1-1:4, v/v). El compuesto del título (0.210 g, aproximadamente 100%) se obtuvo como una forma amorfa a partir de la fracción objetivo.

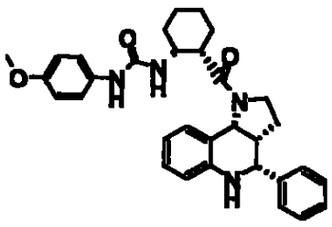
447 442

CL/EM (ESI) m/z: 529 (MH^+).

Los siguientes compuestos del Ejemplo 137 - Ejemplo 155 y Ejemplo 159 se sintetizaron utilizando los isocianatos correspondientes de la misma manera como en el Ejemplo 135 o el Ejemplo 136.

Ejemplo 137

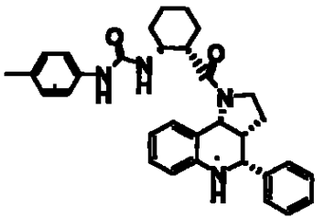
N-(4-Metoxifenil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 525 (MH^+).

Ejemplo 138

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

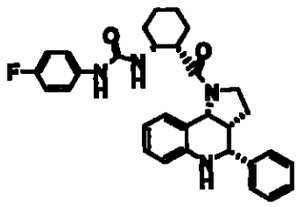


CL/EM (ESI) m/z: 509 (MH^+).

448 443

Ejemplo 139

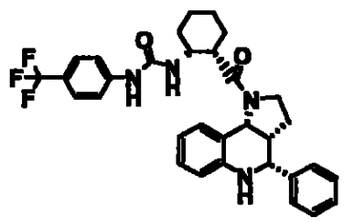
N-(4-Fluorofenil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 513 (MH^+).

Ejemplo 140

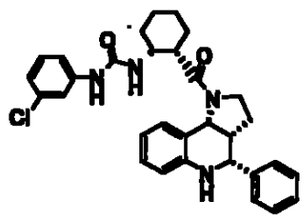
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-N'-[4-(trifluorometil)fenil]urea



CL/EM (ESI) m/z: 563 (MH^+).

Ejemplo 141

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

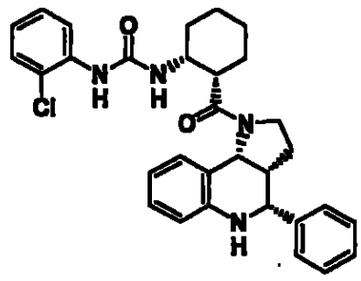


449 444

CL/EM (ESI) m/z: 529 (MH^+).

Ejemplo 142

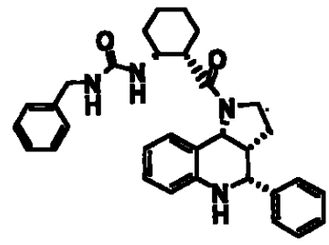
N-(2-Clorofenil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 529 (MH^+).

Ejemplo 143

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

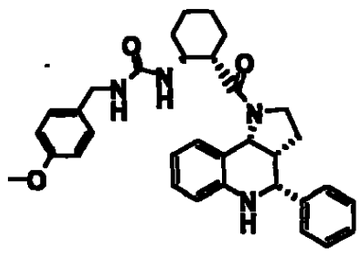


CL/EM (ESI) m/z: 509 (MH^+).

Ejemplo 144

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

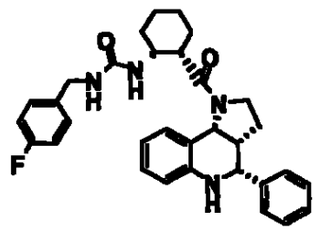
450 445



CL/EM (ESI) m/z: 539 (MH^+).

Ejemplo 145

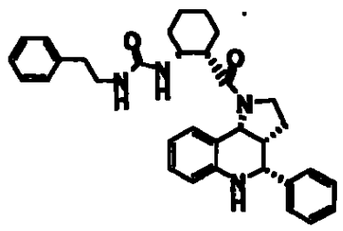
N-(4-Fluorobencil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 527 (MH^+).

Ejemplo 146

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

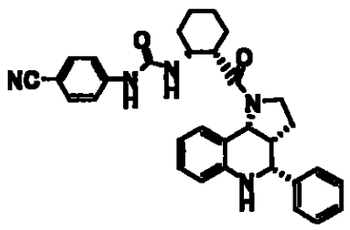


CL/EM (ESI) m/z: 523 (MH^+).

451 496

Ejemplo 147

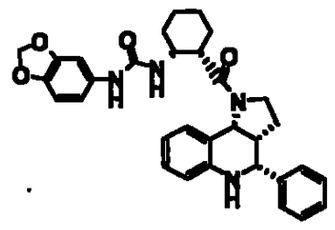
N-(4-Cianofenil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 520 (MH^+).

Ejemplo 148

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

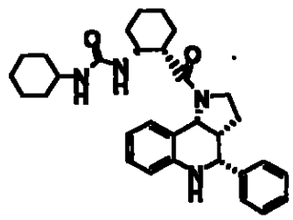


CL/EM (ESI) m/z: 539 (MH^+).

Ejemplo 149

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

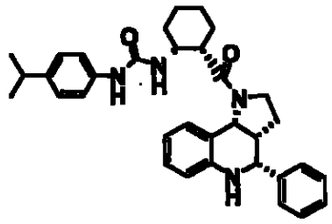
452 447



CL/EM (ESI) m/z: 501 (MH^+).

Ejemplo 150

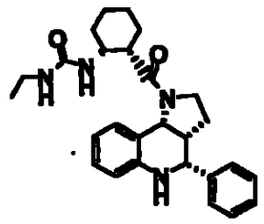
N-(4-Isopropilfenil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 537 (MH^+).

Ejemplo 151

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

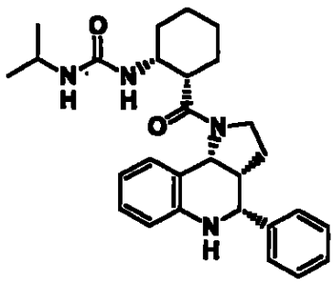


CL/EM (ESI) m/z: 447 (MH^+).

453 497

Ejempl 152

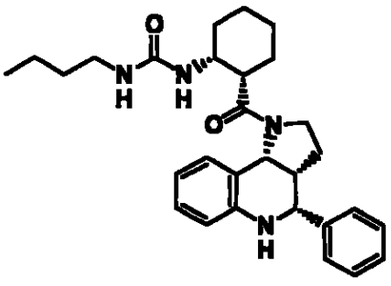
N-Isopropil-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 461 (MH^+).

Ejemplo 153

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



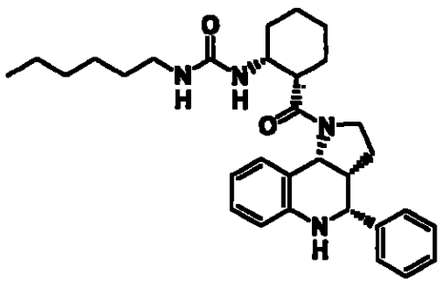
CL/EM (ESI) m/z: 475 (MH^+).

Ejemplo 154

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

448

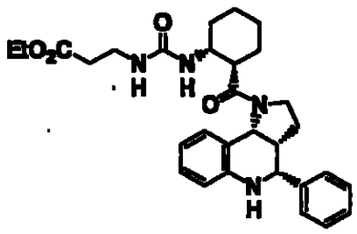
454



CL/EM (ESI) m/z: 503 (MH^+).

Ejemplo 155

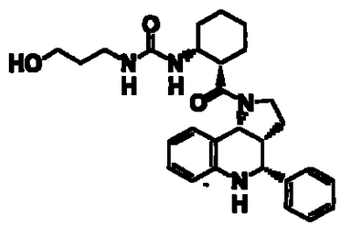
N-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)amino]carbonil}-beta-alaninato de etilo



CL/EM (ESI) m/z: 519 (MH^+).

Ejemplo 156

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



De la misma manera como en el Ejemplo 120 y utilizando el compuesto sintetizado en el Ejemplo 155, se

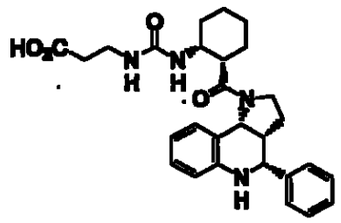
455 449

sintetizó el compuesto del título.

CL/EM (ESI) m/z: 477 (MH^+).

Ejemplo 157

N-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)amino]carbonil}-beta-alanina



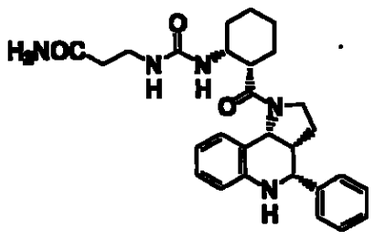
El compuesto (0.211 g, 0.407 mmol) sintetizado en el Ejemplo 155 y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (0.814 ml, 0.814 mmol) se agitaron en metanol (10 ml) a 60°C durante 2 horas. Después de permitir el enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se agregó ácido clorhídrico 1N (0.814 ml). La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano y el extracto combinado se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con acetato de etilo-metanol (1:0-4:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (0.171 g, 86%) como una forma amorfa a partir de la fracción objetivo.

CL/EM (ESI) m/z: 491 (MH^+).

456 4/60

Ejemplo 158

N~3~-{[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)amino]carbonil}-beta-alaninamida



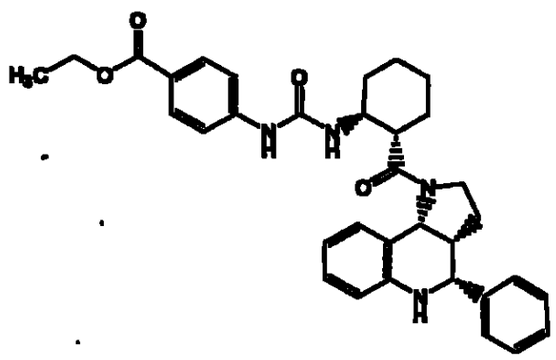
El compuesto (0.171 g, 0.348 mmol) sintetizado en el Ejemplo 157, cloruro de amonio (0.0261 g, 0.488 mmol), trietilamina (0.0685 ml, 0.488 mmol) y dietilcianofosfonato (0.07 ml, 0.418 mmol) se agitaron en DMF (5 ml) bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio y agua se agregaron a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice básico (30 g) y se eluyó con acetato de etilo-metanol (1:0-4:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (0.117 g, 69%) como una forma amorfa a partir de la fracción objetivo.

CL/EM (ESI) m/z: 490 (MH^+).

457 481

Ejempl 159

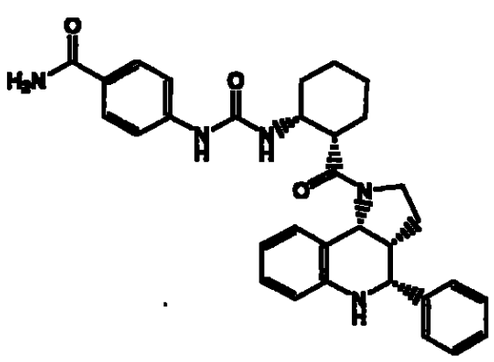
4-({[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)amino]carbonil}amino)benzoato de etilo



CL/EM (ESI) m/z: 567 (MH^+).

Ejemplo 160

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



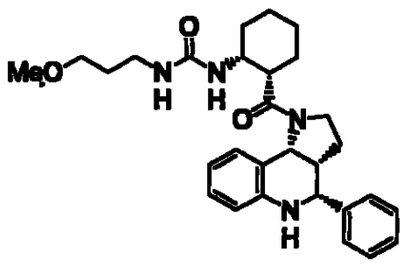
De la misma manera como en el Ejemplo 157 y Ejemplo 158 y utilizando el compuesto sintetizado en el Ejemplo 159, se sintetizó el compuesto del título.

CL/EM (ESI) m/z: 538 (MH^+).

458 482

Ejemplo 161

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



El compuesto (0.209 g, 0.467 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23, 1,1-carbonildiimidazol (0.151 g, 0.934 mmol) y trietilamina (0.21 ml, 1.49 mmol) se agitaron en DMF (5 ml) bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. Se agregó 3-metoxipropilamina (0.143 ml, 1.4 mmol) y trietilamina (0.196 ml, 1.4 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con acetato de etilo-metanol (1:0-4:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (0.226 g, 99%) como una forma amorfa a partir de la fracción objetivo.

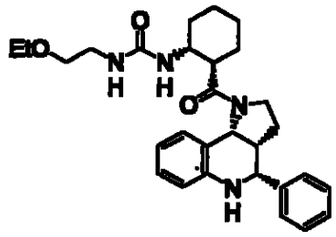
459 463

CL/EM (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Los siguientes compuestos del Ejemplo 162 - Ejemplo 174 se sintetizaron utilizando las aminas correspondientes de la misma manera como en el Ejemplo 161.

Ejemplo 162

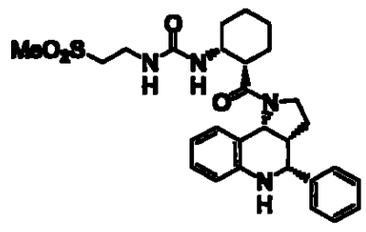
N-(2-Etoxietil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Ejemplo 163

N-[2-(Metilsulfonil)etil]-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea

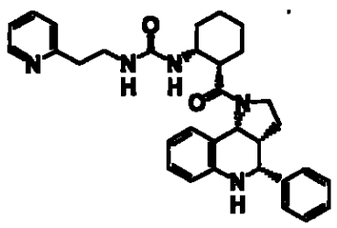


CL/EM (ESI) m/z: 525 (MH^+).

460 454

Ejemplo 164

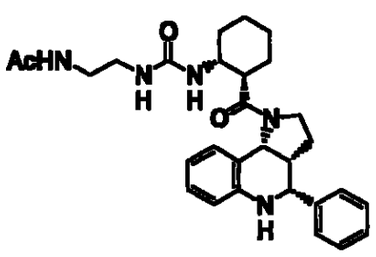
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-N'-(2-piridin-2-iletil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 524 (MH^+).

Ejemplo 165

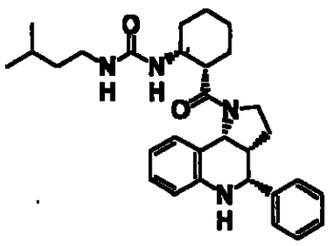
N-[2-({[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)amino]carbonil}amino)etil]acetamida



CL/EM (ESI) m/z: 504 (MH^+).

Ejemplo 166

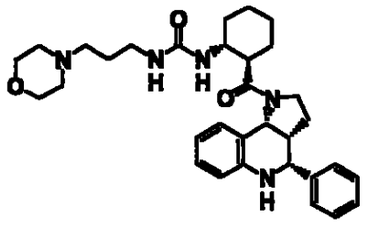
N-(3-Metilbutil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 489 (MH^+).

Ejemplo 167

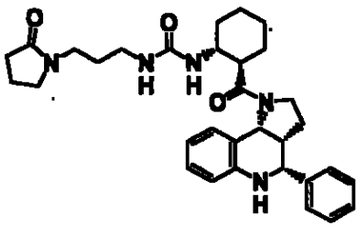
N-(3-Morfolin-4-ilpropil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 546 (MH^+).

Ejemplo 168

N-[3-(2-Oxopirrolidin-1-il)propil]-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea

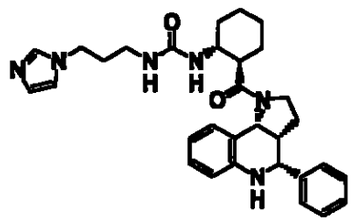


CL/EM (ESI) m/z: 544 (MH^+).

462 456

Ejempl 169

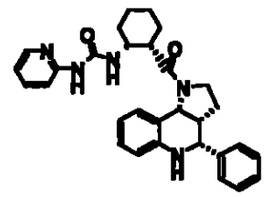
N-[3-(1H-Imidazol-1-il)propil]-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 527 (MH^+).

Ejemplo 170

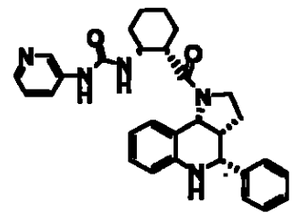
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-N'-piridin-2-ilurea



CL/EM (ESI) m/z: 496 (MH^+).

Ejemplo 171

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-N'-piridin-3-ilurea



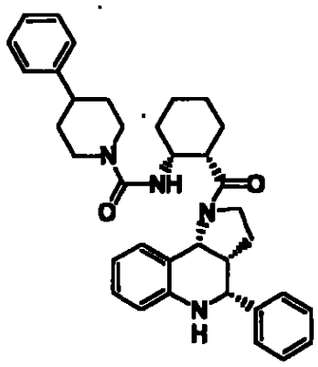
463

487

CL/EM (ESI) m/z: 496 (MH^+).

Ejemplo 172

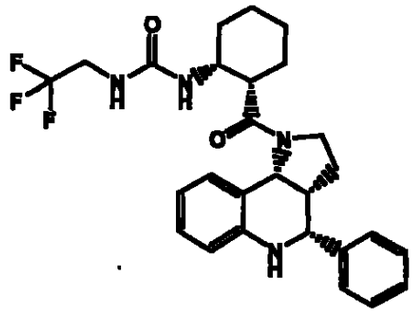
4-Fenil-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)piperidin-1-carboxamida



CL/EM (ESI) m/z: 563 (MH^+).

Ejemplo 173

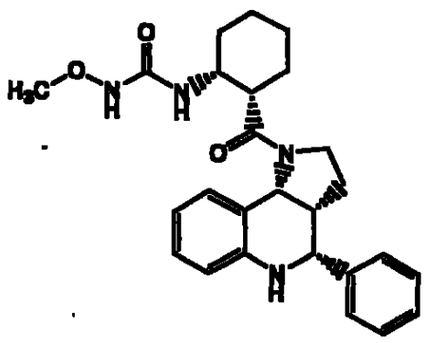
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-N'-(2,2,2-trifluoroetil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 501 (MH^+).

Ejemplo 174

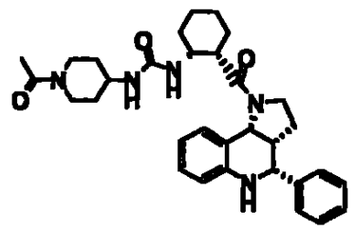
N-Metoxi-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 449 (MH^+).

Ejemplo 175

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



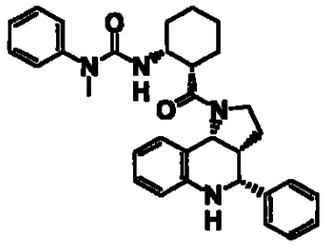
El ácido N-acetilisonipecotínico (0.343 g, 2.01 mmol), trietilamina (0.282 ml, 2.01 mmol) y difenilfosforil-azida (0.432 ml, 2.01 mmol) se agitaron en tolueno (10 ml) a 80°C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agrego gota a gota a una suspensión del compuesto (0.18 g, 0.402 mmol) sintetizado en

AGS 459

el Ejemplo de Referencia 23 y trietilamina (0.169 ml, 1.21 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 21 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con acetato de etilo-metanol (1:0-7:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título (0.192 g, 88%) como una forma amorfa a partir de la fracción objetivo.
CL/EM (ESI) m/z: 544 (MH^+).

Ejemplo 176

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

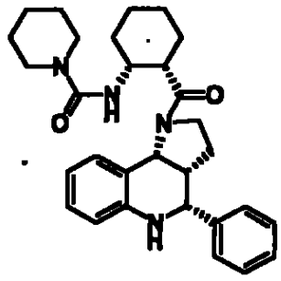


El compuesto (0.134 g, 0.299 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23, trietilamina (0.135 ml, 0.963 mmol) y cloruro de N-metil-N-fenilcarbamoilo (0.056 g, 0.33 mmol) se agitaron en diclorometano (5 ml) durante 24 horas. Una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio se agregó a la

mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (7:3-1:4, v/v) para proporcionar el compuesto del título (0.139 g, 91%) como una forma amorfa a partir de la fracción objetivo. CL/EM (ESI) m/z: 509 (MH^+).

Ejemplo 177

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



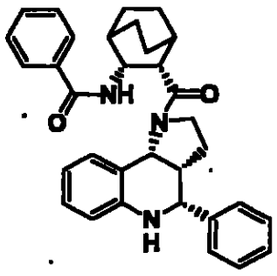
A una mezcla del compuesto (0.135 g, 0.3 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23, acetato de etilo (10 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio al 10% (5 ml) se agregó cloruro de piperidin-1-carbonilo (0.089 g, 0.6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre

$MgSO_4$ anhidro). El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). La trietilamina (0.084 ml, 0.6 mmol) y el cloruro de piperidin-1-carbonilo (0.044 g, 0.3 mmol) se agregaron a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se agregó una solución acuosa de carbonato de sodio al 10%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro). El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice y se elüyó con hexano-acetato de etilo (7:3-0:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (0.125 g, 86%) como una forma amorfa a partir de la fracción objetivo.

CL/EM (ESI) m/z: 487 (MH^+).

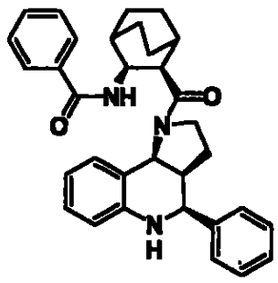
Ejemplo 178

N-((2R,3S)-3-{[(3aR,4R,9bR)-4-Fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}biciclo[2.2.2]oct-2-il)benzamida



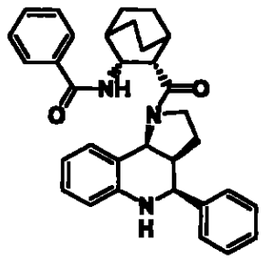
y

N-((2S,3R)-3-{[(3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}biciclo[2.2.2]oct-2-il)benzamida



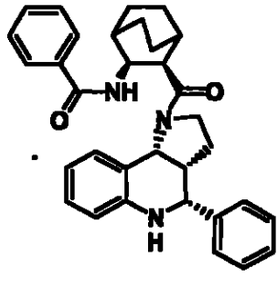
y

N-((2R,3S)-3-{[(3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}biciclo[2.2.2]oct-2-il)benzamida



y

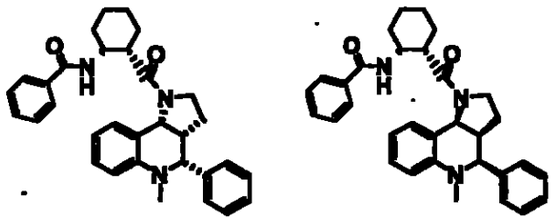
N-((2S,3R)-3-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}biciclo[2.2.2]oct-2-il)benzamida



A una solución del compuesto (200 mg, 0.42 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 23 y cloruro de benzoilo (65 mg, 0.47 mmol) en diclorometano (4 ml) se agregó gota a gota trietilamina (140 mg, 1.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó (sobre Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evaporó. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice básico (5 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (6:1-1:1, v/v) para proporcionar una mezcla del compuesto del título (170 mg, 80%) como una forma amorfa. La mezcla se sujetó a la cromatografía líquida de alta resolución utilizando una columna ópticamente activa y el compuesto (2R,3S,3aR,4R,9bR) (61 mg) se obtuvo como una forma amorfa a partir de la primera fracción objetivo, el compuesto (2S,3R,3aS,4S,9bS) (62 mg) se obtuvo como una forma amorfa a partir de la segunda fracción eluida, el compuesto (2R,3S,3aS,4S,9bS) (12 mg) se obtuvo como una forma amorfa a partir de la tercera fracción eluida y el compuesto (2S,3R,3aR,4R,9bR) (10 mg) se obtuvo como una forma amorfa a partir de la cuarta fracción eluida.

Ejemplo 179

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



Una mezcla de la 5-metil-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (130 mg, 0.48 mmol), ácido (1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexanocarboxílico (131 mg, 0.53 mmol), WSC (116 mg, 0.61 mmol), HOBt (97 mg, 0.63 mmol), acetonitrilo (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre Na_2SO_4 anhidro) y el solvente se evaporo. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (150 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (4:1-1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 84%) como una forma amorfa.

CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

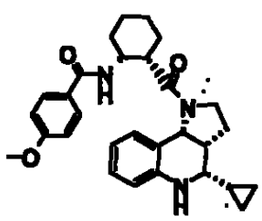
Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando los compuestos mostrados en la Tabla 3, los ácidos carboxílicos sintetizados en los Ejemplos de Referencia y similares de la misma manera como en el Ejemplo 179, a menos que se especifique de otra manera.

471

465

Ejemplo 180

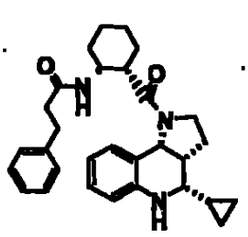
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-Ciclopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-4-metoxibenzamida



CL/EM (ESI) m/z: 474 (MH^+).

Ejemplo 181

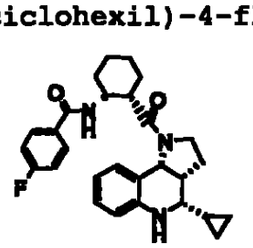
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-Ciclopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-3-fenilpropanamida



CL/EM (ESI) m/z: 472 (MH^+).

Ejemplo 182

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

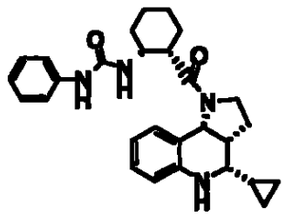


472 466

CL/EM (ESI) m/z: 462 (MH^+).

Ejemplo 183

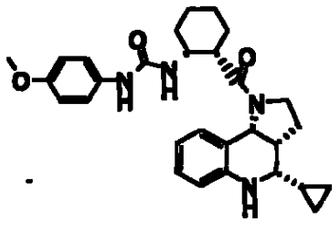
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-Ciclopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-N'-fenilurea



CL/EM (ESI) m/z: 459 (MH^+).

Ejemplo 184

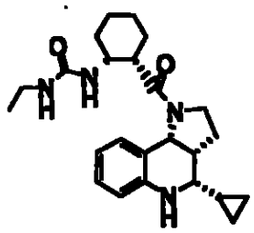
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-Ciclopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-N'-(4-metoxifenil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 489 (MH^+).

Ejemplo 185

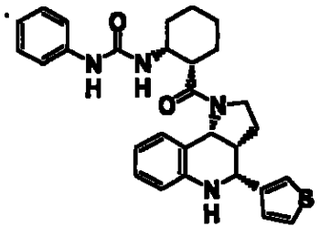
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-Ciclopropil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-N'-etilurea



CL/EM (ESI) m/z: 411 (MH^+).

Ejemplo 186

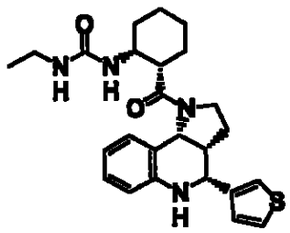
N-Fenil-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 501 (MH^+).

Ejemplo 187

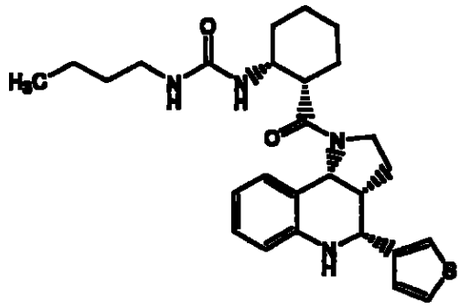
N-Etil-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 453 (MH^+).

Ejempl 188

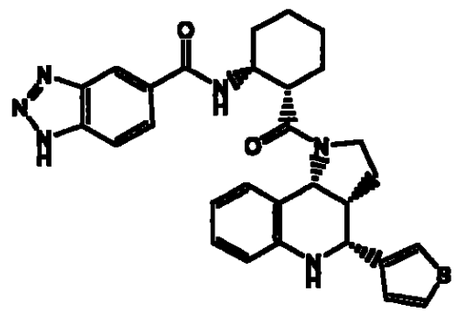
N-Butil-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 481 (MH^+).

Ejemplo 189

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



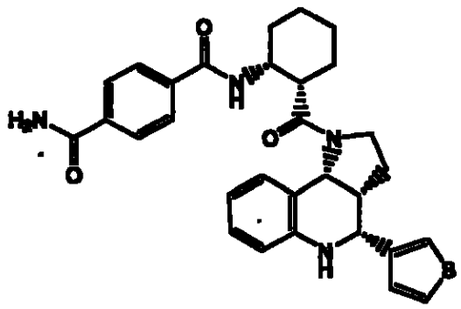
CL/EM (ESI) m/z: 527 (MH^+).

Ejemplo 190

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

475

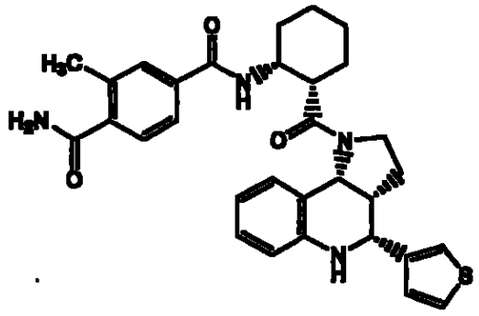
4/69



CL/EM (ESI) m/z: 529 (MH^+).

Ejemplo 191

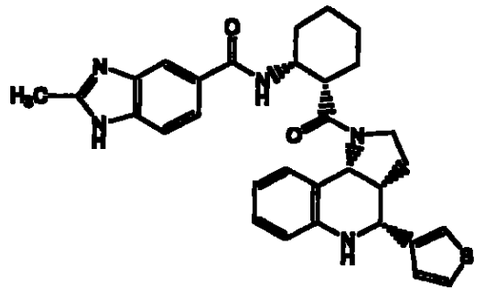
2-Metil-N~4~-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(3-tienil)2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)tereftalamida



CL/EM (ESI) m/z: 543 (MH^+).

Ejemplo 192

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



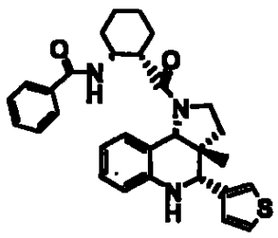
476

-470

CL/EM (ESI) m/z: 540 (MH^+).

Ejemplo 193

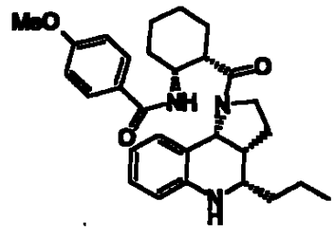
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-3a-Metil-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 500 (MH^+).

Ejemplo 194

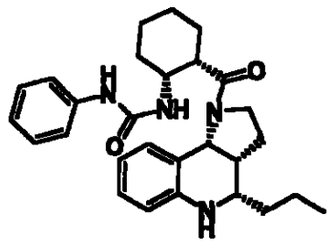
4-Metoxi-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 476 (MH^+).

Ejemplo 195

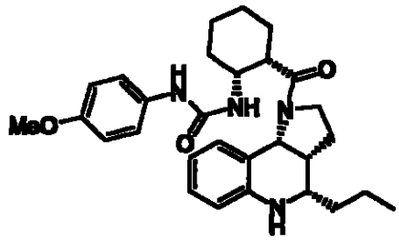
N-Fenil-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 461 (MH^+).

Ejemplo 196

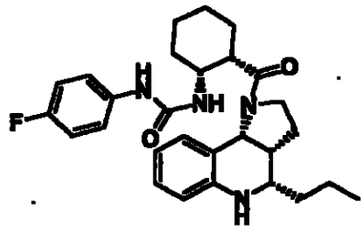
N-(4-Metoxifenil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Ejemplo 197

N-(4-Fluorofenil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea

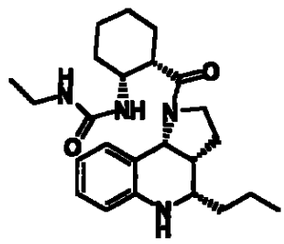


CL/EM (ESI) m/z: 479 (MH^+).

478 472

Ejemplo 198

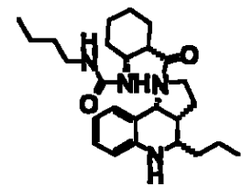
N-Etil-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 413 (MH^+).

Ejemplo 199

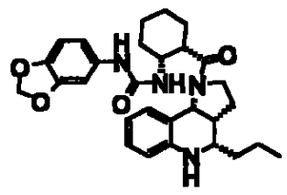
N-Butil-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 441 (MH^+).

Ejemplo 200

N-1,3-Benzodioxol-5-il-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)urea

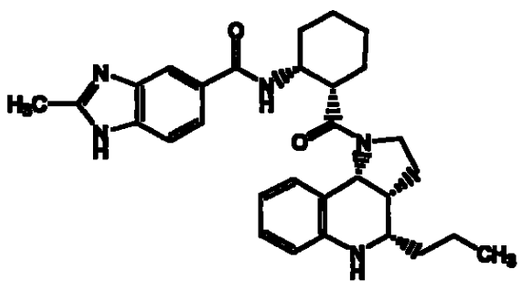


CL/EM (ESI) m/z: 505 (MH^+).

479 473

Ejemplo 201

2-Metil-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



A una suspensión del clorhidrato de (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(propil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexanoamina (203 mg, 0.490 mmol) en DMF (4 ml) se agregó ácido 2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico (86.2 mg, 0.490 mmol), trietilamina (0.206 ml, 1.47 mmol) y DEPC (0.0812 ml, 0.490 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo-metanol (1:0-9:1) para proporcionar el compuesto del título (115 mg, 47%) como una forma amorfa.

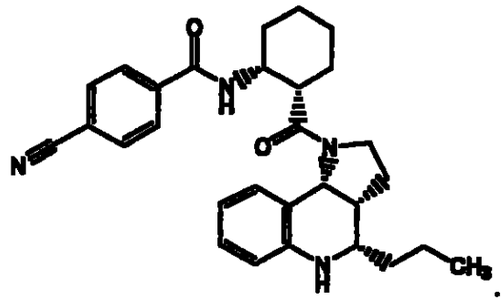
RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 0.94 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.20-2.11 (14H, m),

480 4/4

2.25-2.37 (1H, m), 2.47-2.66 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.95-3.04 (1H, m), 3.38-3.67 (3H, m), 4.31-3.42 (1H, m), 5.57 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.47 (1H, dd, J=8.1, 0.9 Hz), 6.63-6.70 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.40-7.72 (3H, m), 8.06 (1H, s amplio). CL/EM (ESI) m/z: 500 (MH^+).

Ejemplo 202

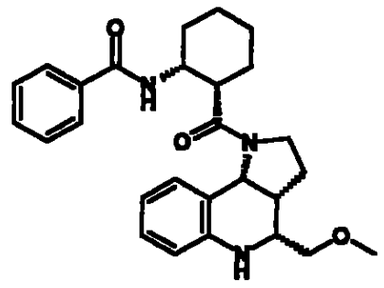
4-Ciano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4S,9bR)-4-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 471 (MH^+).

Ejemplo 203

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



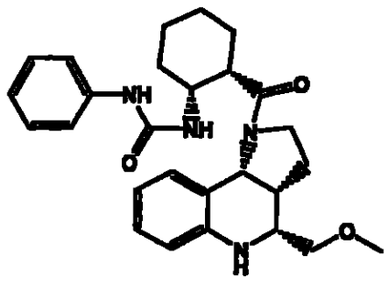
481

485

CL/EM (ESI) m/z: 448 (MH^+).

Ejemplo 204

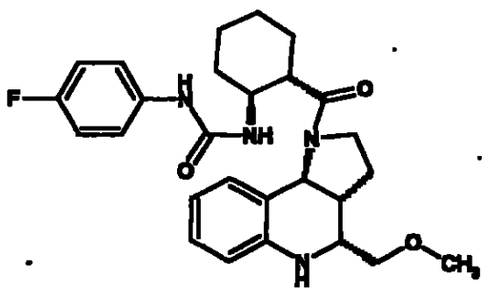
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-N'-fenilurea



CL/EM (ESI) m/z: 463 (MH^+).

Ejemplo 205

N-(4-Fluorofenil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



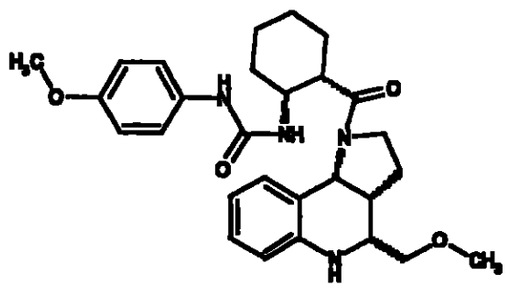
CL/EM (ESI) m/z: 481 (MH^+).

Ejemplo 206

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-N'-(4-metoxifenil)urea

482

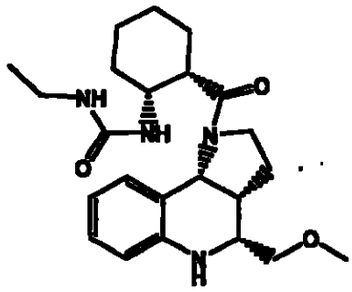
476



CL/EM (ESI) m/z: 493 (MH^+).

Ejemplo 207

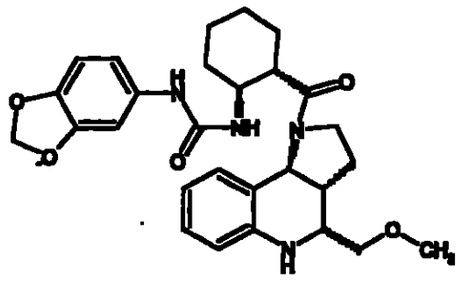
N-Etil-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 415 (MH^+).

Ejemplo 208

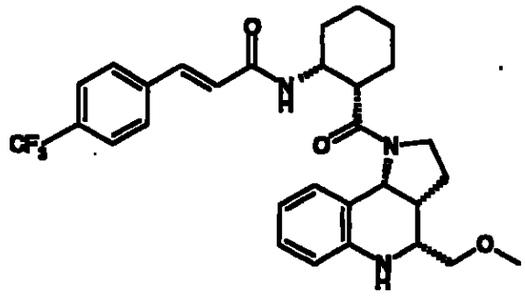
N-1,3-Benzodioxol-5-il-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 507 (MH^+).

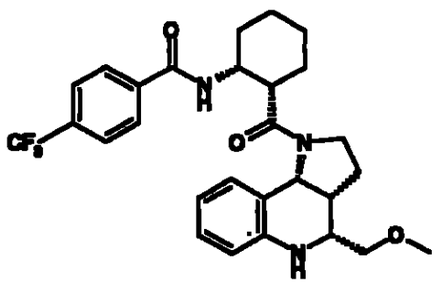
Ejemplo 209

(2E)-N-((1R,2S)-2-{(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il}carbonil)ciclohexil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-acrilamida



Ejemplo 210

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

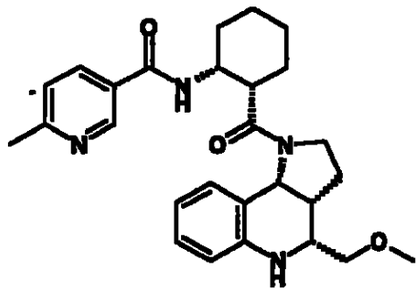


CL/EM (ESI) m/z: 516 (MH^+).

Ejemplo 211

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-6-metilnicotinamida

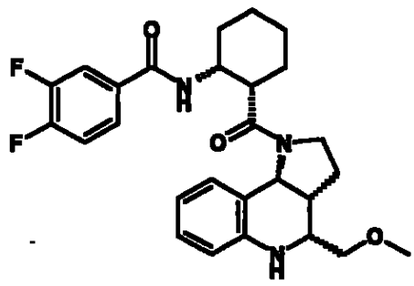
484 4A8



CL/EM (ESI) m/z: 463 (MH^+).

Ejemplo 212

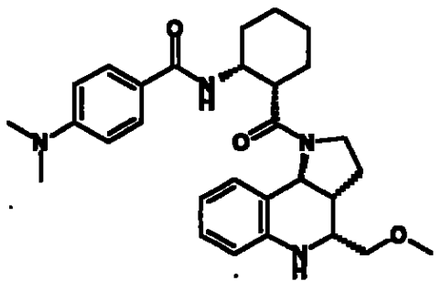
3,4-Difluoro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 463 (MH^+).

Ejemplo 213

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

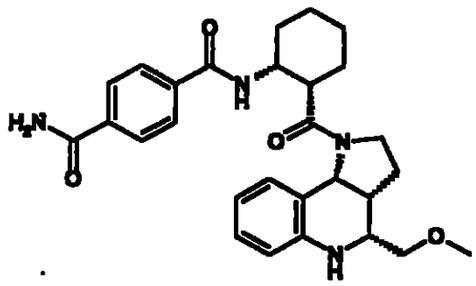


485 479

CL/EM (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Ejemplo 214

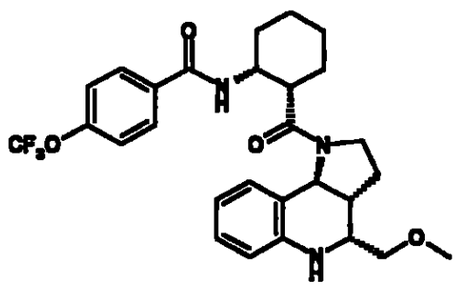
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)tereftalamida



CL/EM (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Ejemplo 215

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

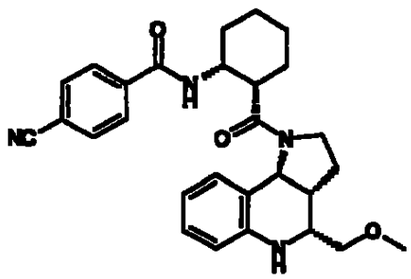


CL/EM (ESI) m/z: 532 (MH^+).

Ejemplo 216

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

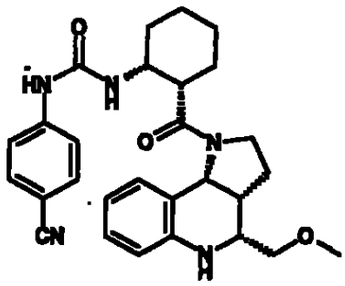
486 480



CL/EM (ESI) m/z: 473 (MH^+).

Ejemplo 217

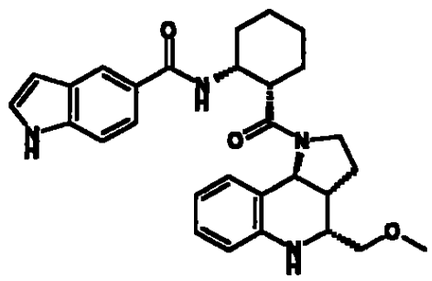
N-(Cianofenil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 488 (MH^+).

Ejemplo 218

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



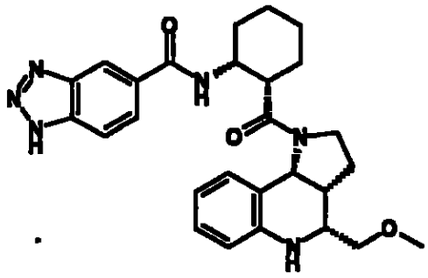
487

481

CL/EM (ESI) m/z: 487 (MH^+).

Ejemplo 219

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



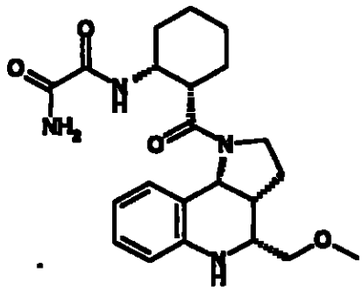
A una solución (5 ml) del clorhidrato de (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexanoamina (200 mg, 0.480 mmol) en THF se agregó trietilamina (0.199 ml, 1.44 mmol), ácido 1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico (78.3 mg, 0.480 mmol) y DEPC (0.079 ml, 0.528 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de silice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (1:1-1:9) para proporcionar el compuesto del título (187 mg, 80%) como una forma amorfa.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 0.86-0.88 (1H, m), 1.26 (1H, m), 1.43-1.96

(10H, m), 2.08-2.21 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.37-3.48 (3H, m), 3.58-3.76 (3H, m), 4.57 (1H, m), 5.66 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.53 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.69 (1H, dd, J=7.6, 7.7 Hz), 7.03 (1H, dd, J=7.3, 7.6 Hz), 7.31-7.34 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.66 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.17 (1H, s). CL/EM (ESI) m/z: 489 (MH^+).

Ejemplo 220

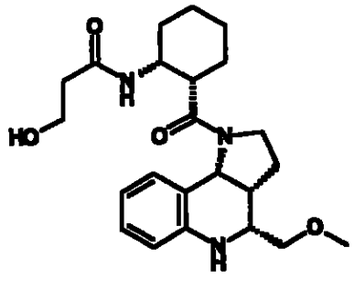
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)etanodiamida



CL/EM (ESI) m/z: 415 (MH^+).

Ejemplo 221

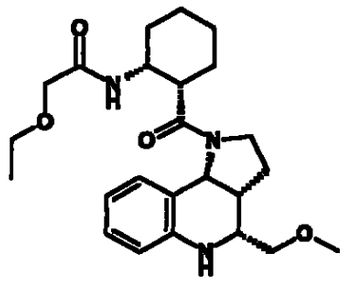
3-Hidroxi-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)propanamida



CL/EM (ESI) m/z: 416 (MH^+).

Ejemplo 222

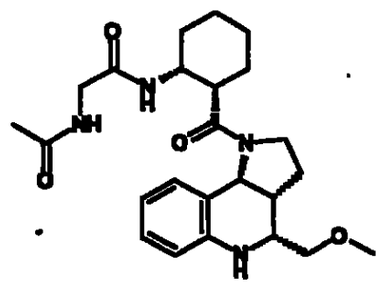
2-Etoxi-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)acetamida



CL/EM (ESI) m/z: 430 (MH^+).

Ejemplo 223

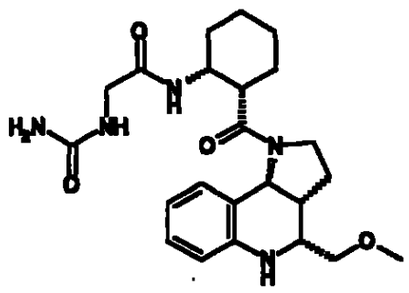
N~2~-Acetil-N~1~-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)glicinamida



CL/EM (ESI) m/z: 443 (MH^+).

Ejemplo 224

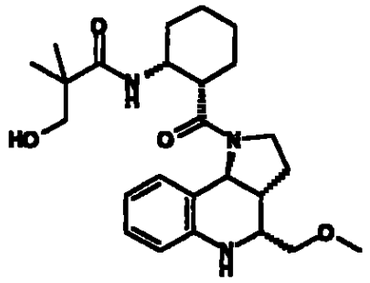
N~2~-(Aminocarbonil)-N~1~-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)glicinamida



CL/EM (ESI) m/z: 444 (MH^+).

Ejemplo 225

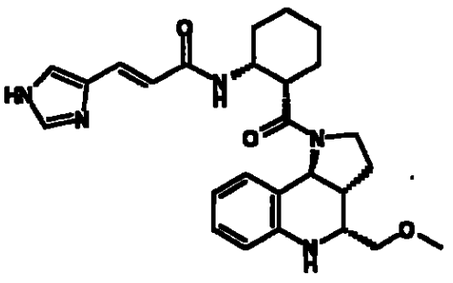
3-Hidroxi-2,2-dimetil-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)propanamida



CL/EM (ESI) m/z: 444 (MH^+).

Ejemplo 226

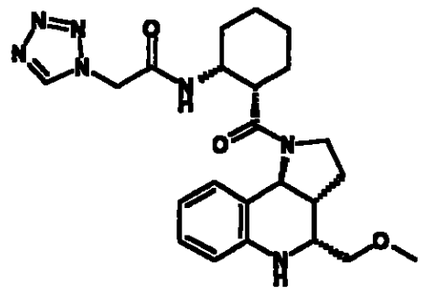
(2E)-3-(1H-Imidazol-4-il)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)acrilamida



CL/EM (ESI) m/z: 464 (MH^+).

Ejemplo 227

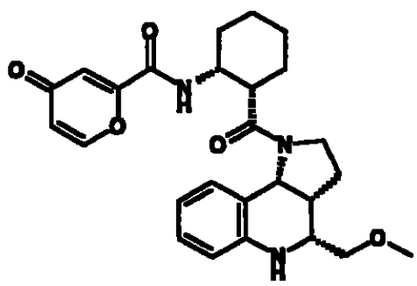
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida



CL/EM (ESI) m/z: 454 (MH^+).

Ejemplo 228

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxamida



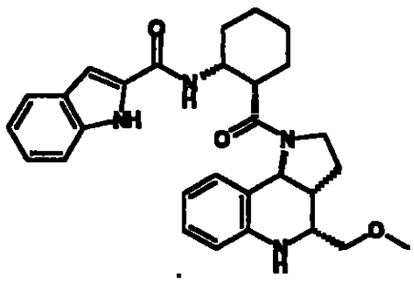
CL/EM (ESI) m/z: 466 (MH^+).

Ejemplo 229

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

492

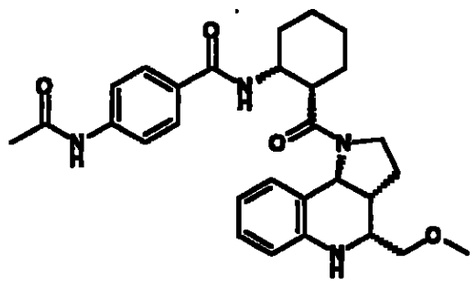
386



CL/EM (ESI) m/z: 487 (MH^+).

Ejemplo 230

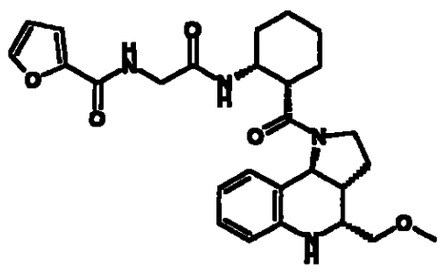
4-(Acetilamino)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 505 (MH^+).

Ejemplo 231

N-{2-[((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)amino]-2-oxoetil}-2-furamida

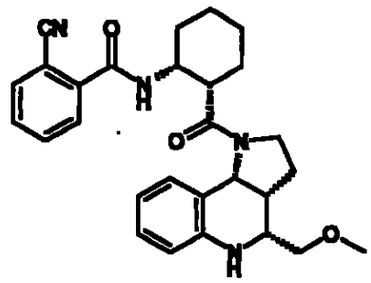


493 387

CL/EM (ESI) m/z: 495 (MH^+).

Ejemplo 232

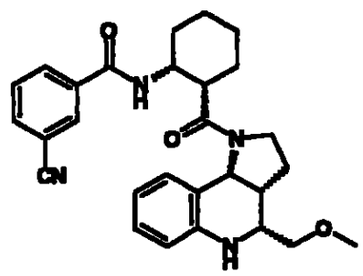
2-Ciano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 473 (MH^+).

Ejemplo 233

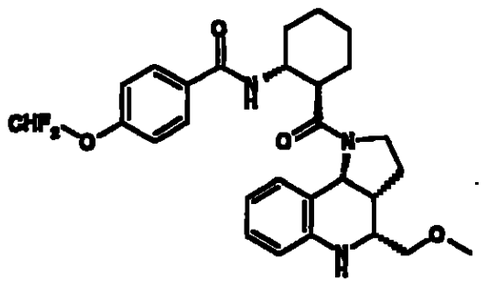
3-Ciano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 473 (MH^+).

Ejemplo 234

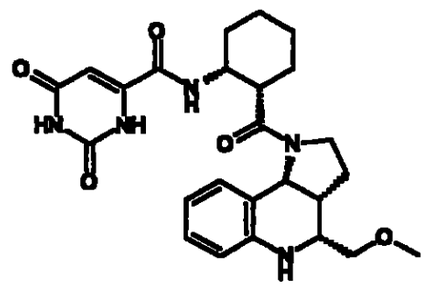
4-(Difluorometoxi)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Ejemplo 235

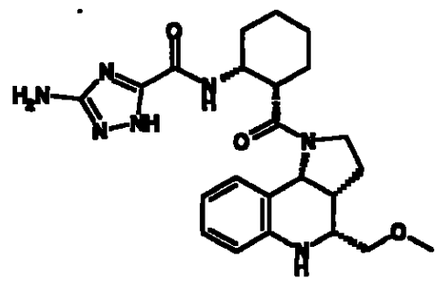
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-carboxamida



CL/EM (ESI) m/z: 481 (M).

Ejemplo 236

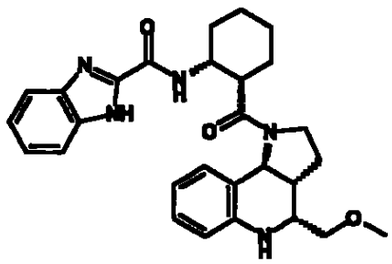
3-Amino-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida



CL/EM (ESI) m/z: 454 (MH^+).

Ejemplo 237

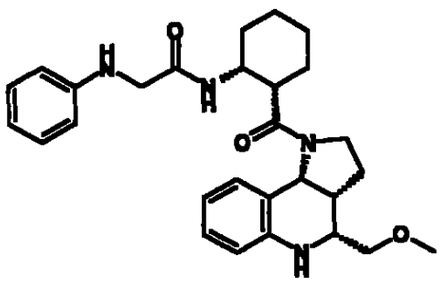
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-1H-bencimidazol-2-carboxamida



CL/EM (ESI) m/z: 488 (MH^+).

Ejemplo 238

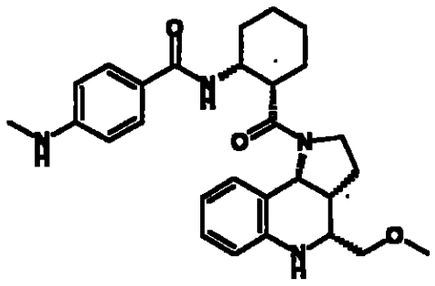
N~1~-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-N~2~-fenilglicinamida



CL/EM (ESI) m/z: 477 (MH^+).

Ejemplo 239

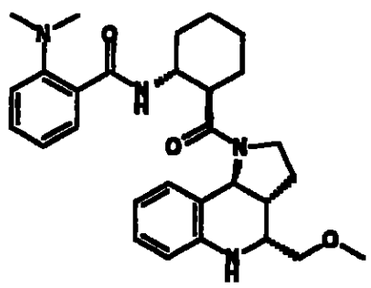
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-4-(metilamino)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 477 (MH^+).

Ejemplo 240

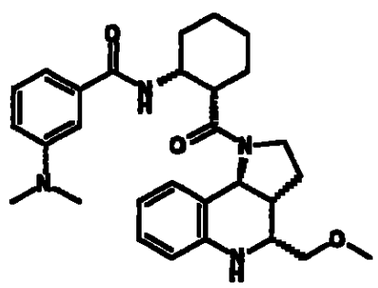
2-(Dimetilamino)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Ejemplo 241

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



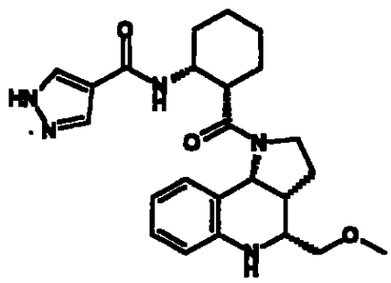
497

391

CL/EM (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Ejemplo 242

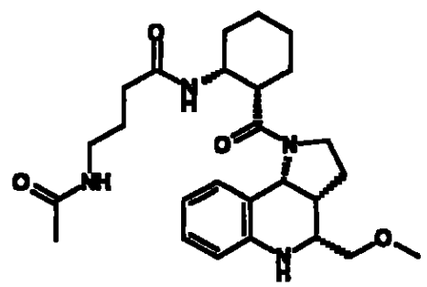
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida



CL/EM (ESI) m/z: 438 (MH^+).

Ejemplo 243

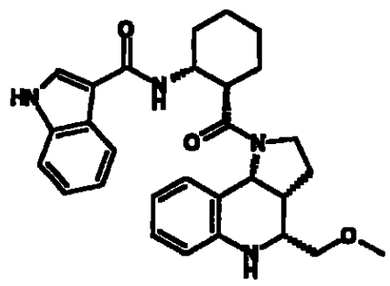
4-(Acetilamino)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)butanamida



CL/EM (ESI) m/z: 471 (MH^+).

Ejemplo 244

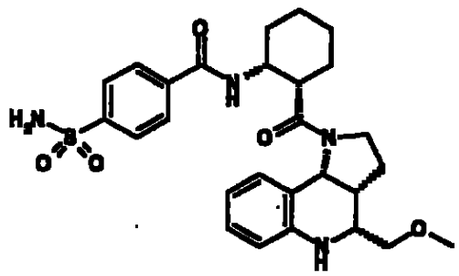
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-1H-indol-3-carboxamida



CL/EM (ESI) m/z: 487 (MH^+).

Ejemplo 245

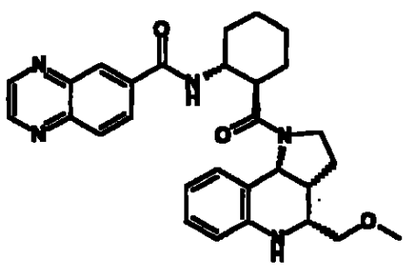
4-(Aminosulfonil)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 527 (MH^+).

Ejemplo 246

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)quinoxalin-6-carboxamida

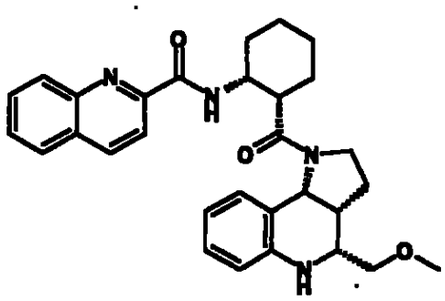


499 393

CL/EM (ESI) m/z: 500 (MH^+).

Ejemplo 247

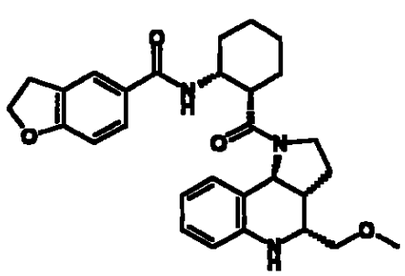
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)quinolin-2-carboxamida



CL/EM (ESI) m/z: 499 (MH^+).

Ejemplo 248

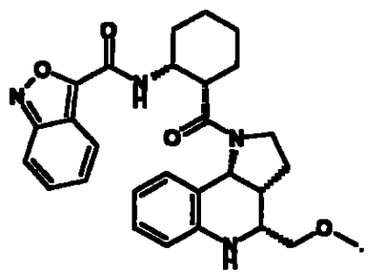
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carboxamida



CL/EM (ESI) m/z: 490 (MH^+).

Ejemplo 249

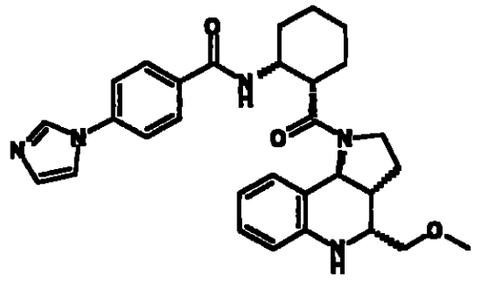
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-2,1-bencisoxazol-3-carboxamida



CL/EM (ESI) m/z: 489 (MH^+).

Ejemplo 250

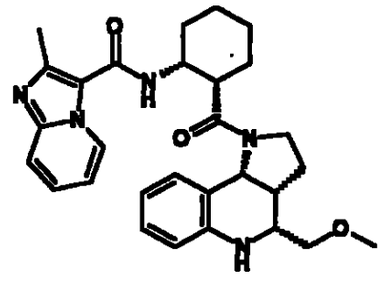
4-(1H-Imidazol-1-il)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Ejemplo 251

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

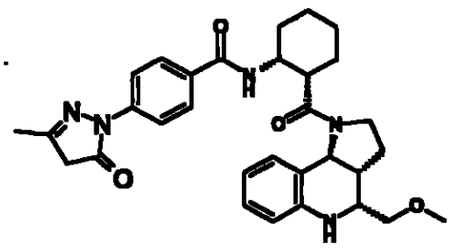


501 345

CL/EM (ESI) m/z: 502 (MH^+).

Ejemplo 252

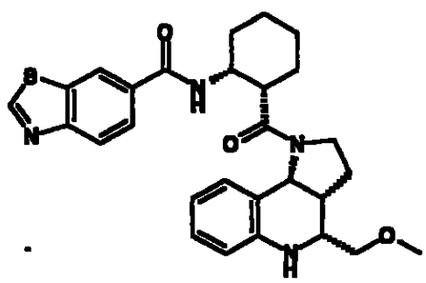
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 544 (MH^+).

Ejemplo 253

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-1,3-benzotiazol-6-carboxamida

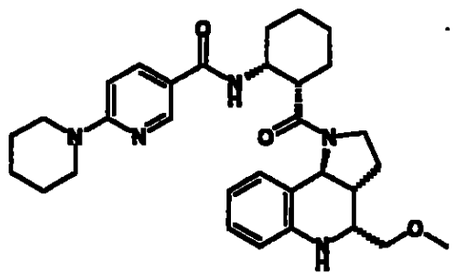


CL/EM (ESI) m/z: 505 (MH^+).

Ejemplo 254

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-6-piperidin-1-ilnicotinamida

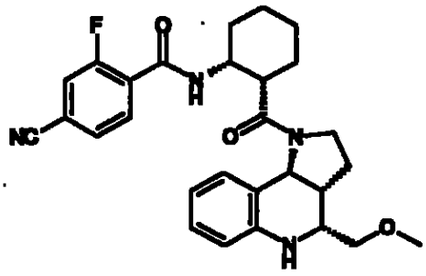
502 396



CL/EM (ESI) m/z: 532 (MH^+).

Ejemplo 255

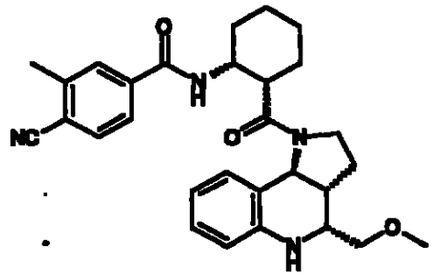
4-Ciano-2-fluoro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 490 (MH^+).

Ejemplo 256

4-Ciano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-3-metilbenzamida

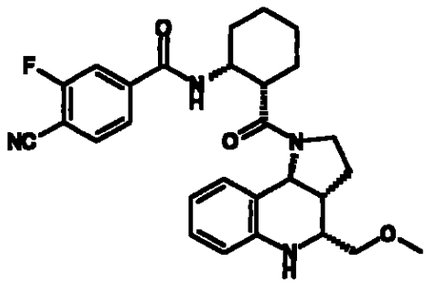


CL/EM (ESI) m/z: 487 (MH^+).

503 317

Ejempl 257

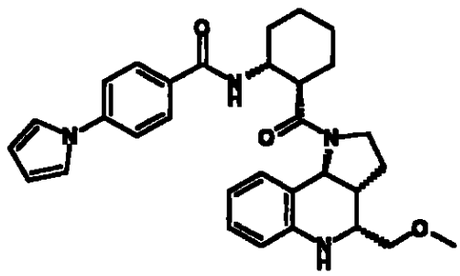
4-Ciano-3-fluoro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Ejemplo 258

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



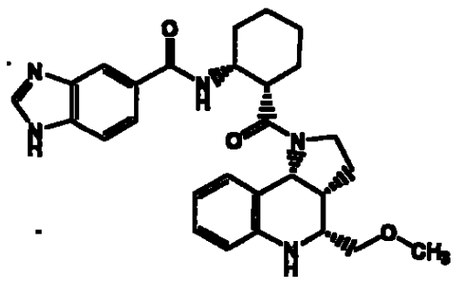
CL/EM (ESI) m/z: 513 (MH^+).

Ejemplo 259

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

504

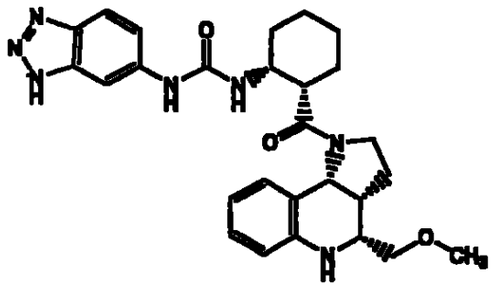
398



CL/EM (ESI) m/z: 488 (MH^+).

Ejemplo 260

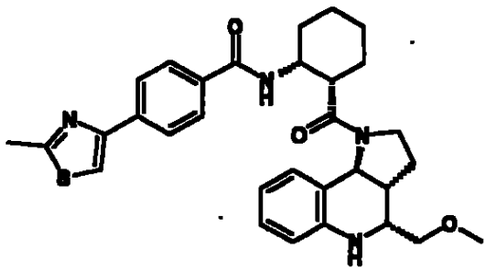
N-1H-1,2,3-Benzotriazol-6-il-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 504 (MH^+).

Ejemplo 261

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

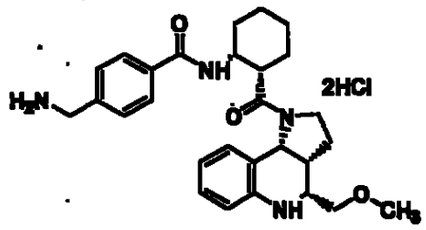


50 S 396

CL/EM (ESI) m/z: 545 (MH^+).

Ejemplo 262

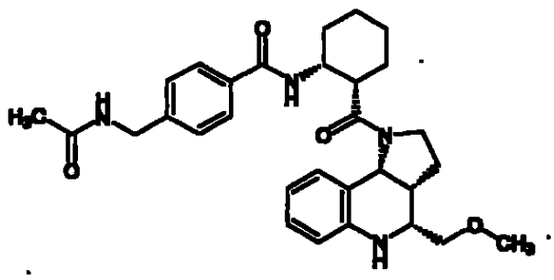
Diclorhidrato de 4-(aminometil)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 477 (MH^+).

Ejemplo 263

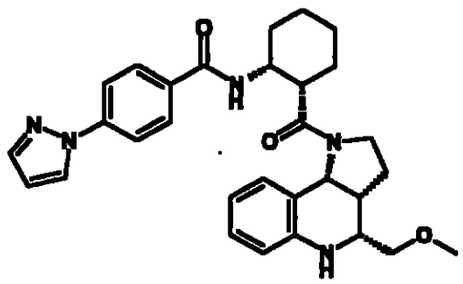
4-[(Acetilamino)metil]-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 519 (MH^+).

Ejemplo 264

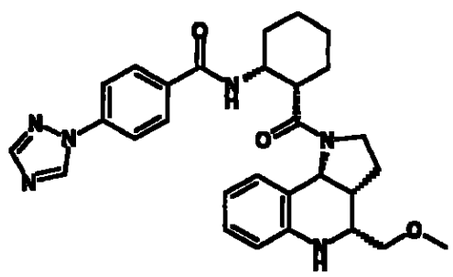
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-4-(1H-pirazol-1-il)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Ejemplo 265

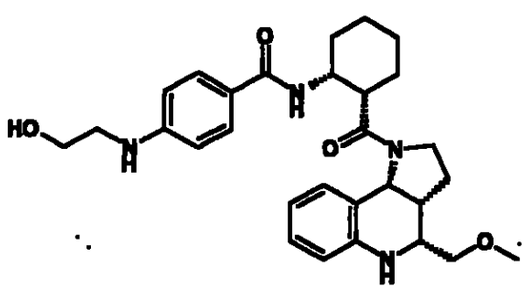
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 515 (MH^+).

Ejemplo 266

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

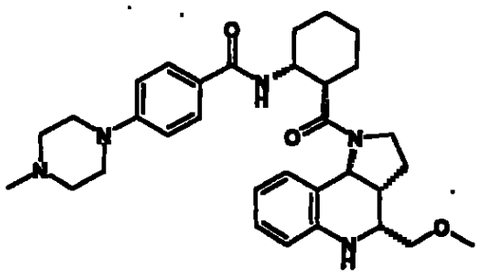


507 401

CL/EM (ESI) m/z: 507 (MH^+).

Ejemplo 267

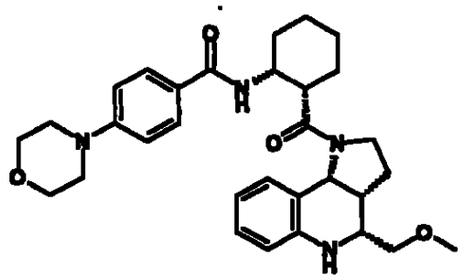
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 546 (MH^+).

Ejemplo 268

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

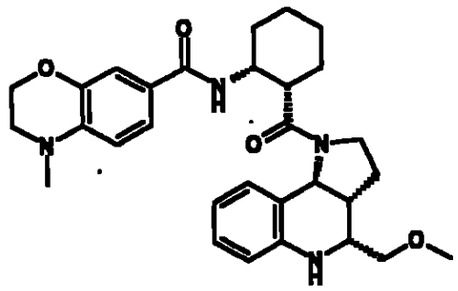


CL/EM (ESI) m/z: 533 (MH^+).

Ejemplo 269

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-carboxamida

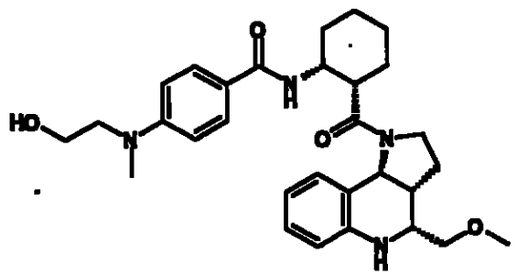
508 402



CL/EM (ESI) m/z: 519 (MH^+).

Ejemplo 270

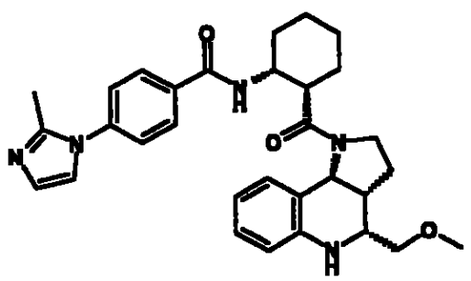
4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 521 (MH^+).

Ejemplo 271

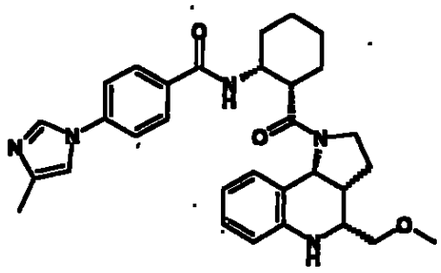
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 528 (MH^+).

Ejemplo 272

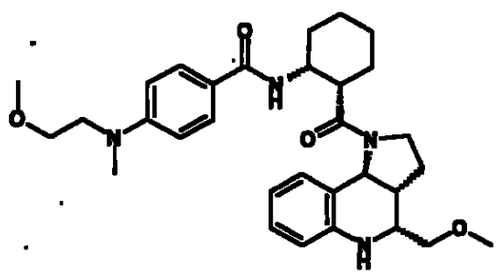
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 528 (MH^+).

Ejemplo 273

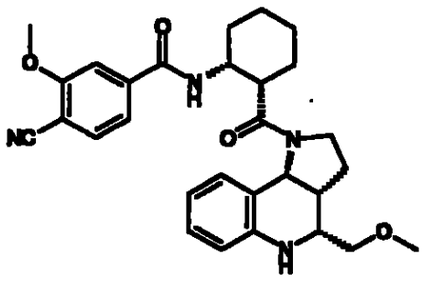
4-[(2-Metoxietil)(metil)amino]-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 535 (MH^+).

Ejemplo 274

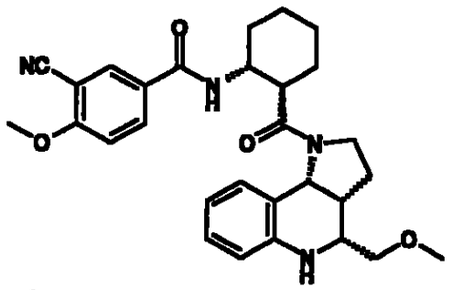
4-Ciano-3-metoxi-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 503 (MH^+).

Ejemplo 275

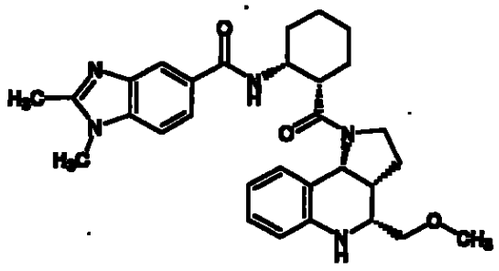
3-Ciano-4-metoxi-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 503 (MH^+).

Ejemplo 276

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida



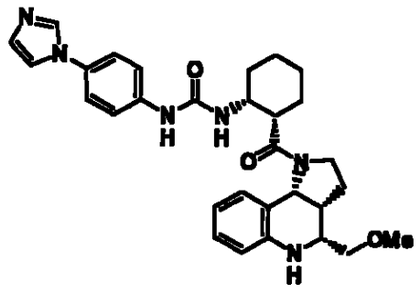
511

405

CL/EM (ESI) m/z: 516 (MH^+).

Ejemplo 277

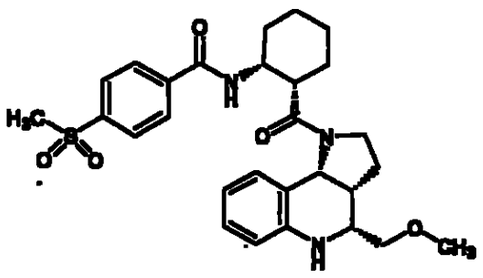
N-[4-(1H-Imidazol-1-il)fenil]-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 529 (MH^+).

Ejemplo 278

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

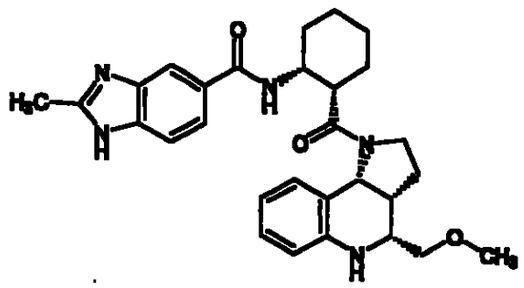


CL/EM (ESI) m/z: 526 (MH^+).

Ejemplo 279

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida

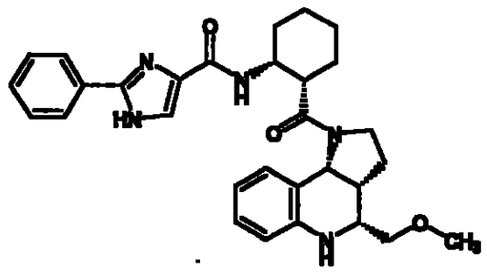
512 406



CL/EM (ESI) m/z: 502 (MH^+).

Ejemplo 280

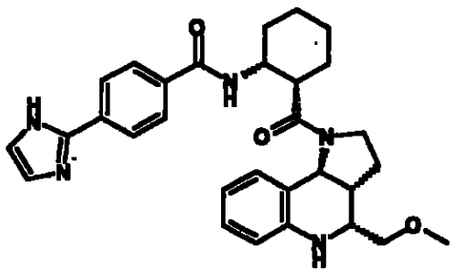
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-2-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida



CL/EM (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Ejemplo 281

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



513 407

A una solución del clorhidrato de (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexanoamina (200 mg, 0.480 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agregó trietilamina (0.199 ml, 1.44 mmol), ácido 4-(1H-imidazol-2-il)benzoico (99.0 mg, 0.529 mmol) y DEPC (0.079 ml, 0.529 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo-metanol (1:0-4:1) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 61%) como una forma amorfa.

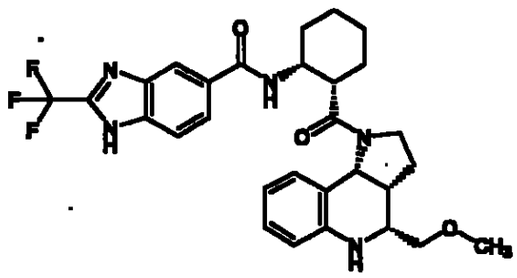
RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.25-2.50 (11H, m), 2.96-2.99 (1H, m), 3.34-3.42 (5H, m), 3.54-3.57 (2H, m), 3.70-3.72 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.30 (1H, m), 5.64 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.52 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.68 (1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 7.02 (1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.42 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.83-7.93 (4H, m).

CL/EM (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Ejemplo 282

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

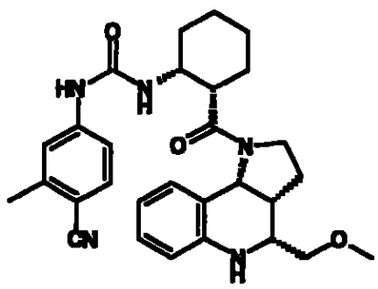
514 408



CL/EM (ESI) m/z: 556 (MH^+).

Ejemplo 283

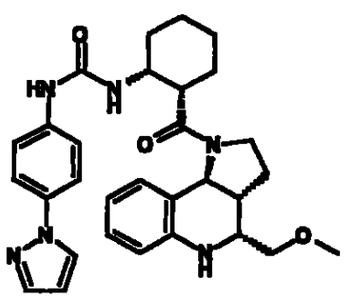
N-(4-Ciano-3-metilfenil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 502 (MH^+).

Ejemplo 284

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-N'-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]urea



515 409

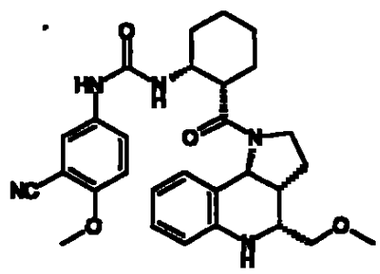
A una suspensión del ácido 4-(1H-pirazol-1-il)benzoico (271 mg, 1.44 mmol) en tolueno (5 ml) se agregó trietilamina (0.200 ml, 1.44 mmol) y difenilfosforilazida (0.310 ml, 1.44 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó gota a gota una solución de diclorhidrato de (1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexanoamina (200 mg, 0.480 mmol) y trietilamina (0.200 ml, 1.44 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio, se secó sobre Mg_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (5:5-0:1) para proporcionar el compuesto del título (194 mg, 76%) como una forma amorfa.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 0.86-2.14 (7H, m), 2.28-2.32 (2H, m), 2.93 (1H, m), 3.32-3.40 (5H, m), 3.52-3.65 (3H, m), 3.81-3.93 (2H, m), 4.11-4.19 (2H, m), 5.57 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.41-6.44 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.64 (1H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 7.01 (1H, dd, J=7.8, 7.8 Hz), 7.15-7.16 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.70 (1H, s), 7.79 (1H, s).

CL/EM (ESI) m/z: 529 (MH^+).

Ejemplo 285

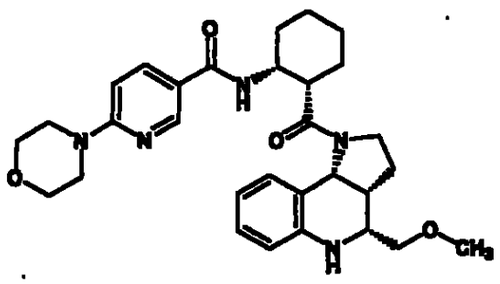
N-(3-Ciano-4-metoxifenil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 518 (MH^+).

Ejemplo 286

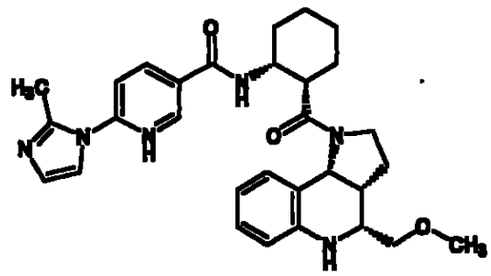
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-ilnicotinamida



CL/EM (ESI) m/z: 534 (MH^+).

Ejemplo 287

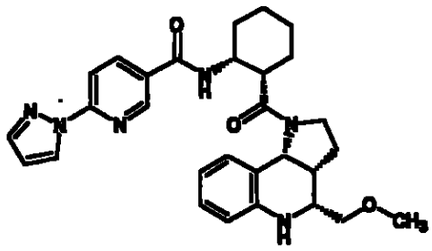
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida



CL/EM (ESI) m/z: 529 (MH^+).

Ejemplo 288

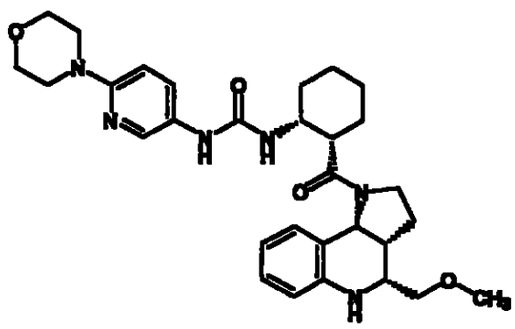
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-6-(1H-pirazol-1-il)nicotinamida



CL/EM (ESI) m/z: 515 (MH^+).

Ejemplo 289

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-N'-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)urea

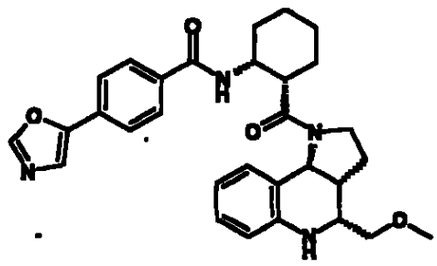


518

CL/EM (ESI) m/z: 549 (MH^+).

Ejemplo 290

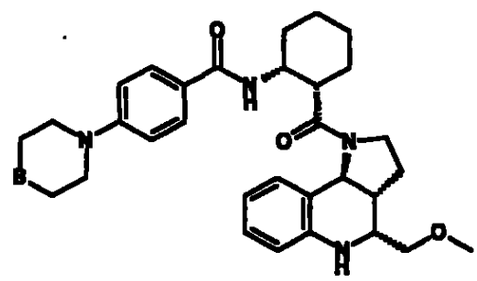
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(Metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-4-(1,3-oxazol-5-il)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 515 (MH^+).

Ejemplo 291

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



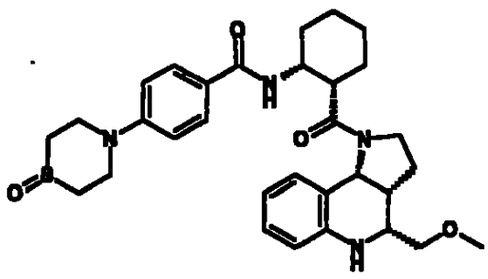
CL/EM (ESI) m/z: 549 (MH^+).

Ejemplo 292

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

519

413



A una solución del compuesto (398 mg, 0.725 mmol) del Ejemplo 291 en tetrahidrofurano (7 ml) se agregó una solución acuosa (7 ml) de peroximonosulfato de potasio (267 mg, 0.435 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se agregó una solución acuosa, saturada de tiosulfato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (7:3-0:1) para proporcionar el compuesto del título (191 mg, 47%) como un aceite incoloro.

CL/EM (ESI) m/z: 565 (MH^+).

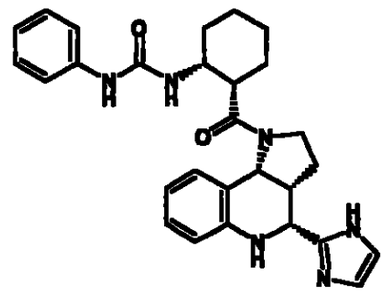
Los siguientes compuestos del Ejemplo 293 - Ejemplo 310 se sintetizaron por medio de la amidación o ureación utilizando el pivalato de [2-((3aR,4R,9bR)-1-{[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-imidazol-1-il]metilo y luego de la remoción del grupo pivaloiloximetilo de la misma manera como en el Ejemplo 81.

520

4/14

Ejempl 293

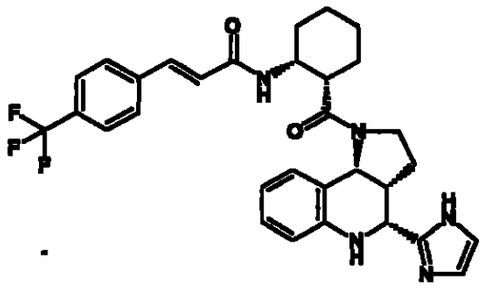
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-N'-fenilurea



CL/EM (ESI) m/z: 485 (MH^+).

Ejemplo 294

(2E)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-acrilamida

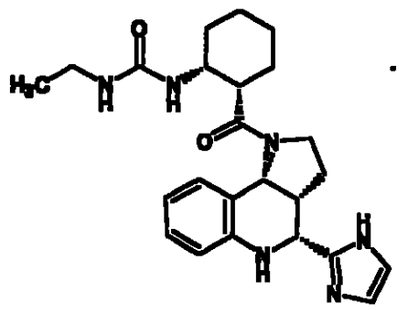


CL/EM (ESI) m/z: 564 (MH^+).

Ejemplo 295

N-Etil-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)urea

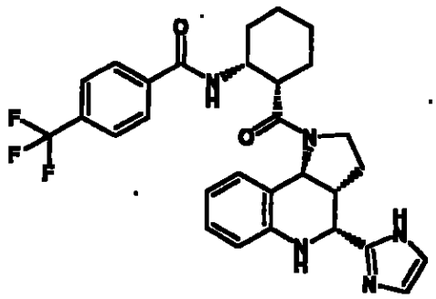
521 48



CL/EM (ESI) m/z: 437 (MH^+).

Ejemplo 296

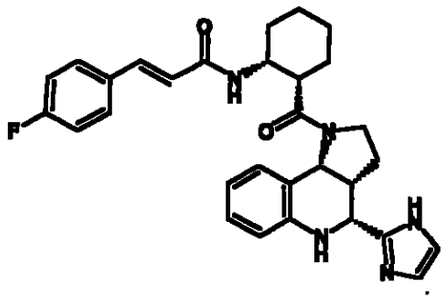
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-4-(trifluorometil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 538 (MH^+).

Ejemplo 297

(2E)-3-(4-Fluorofenil)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)acrilamida

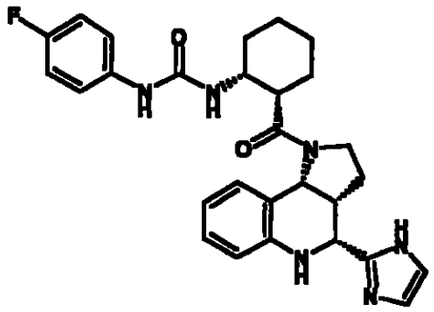


522 416

CL/EM (ESI) m/z: 514 (MH^+).

Ejemplo 298

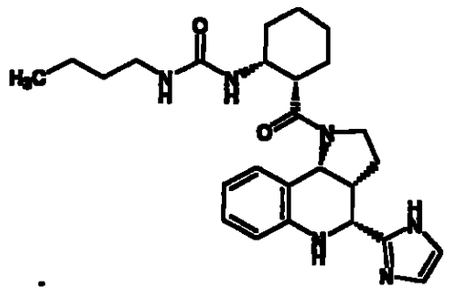
N-(4-Fluorofenil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



CL/EM (ESI) m/z: 503 (MH^+).

Ejemplo 299

N-Butil-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea



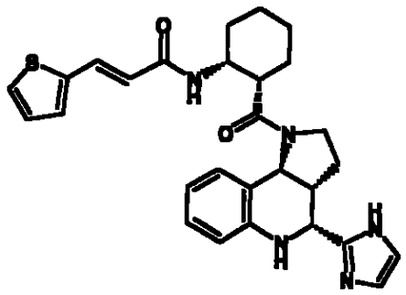
CL/EM (ESI) m/z: 465 (MH^+).

Ejemplo 300

(2E)-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-3-tien-2-ilacrilamida

523

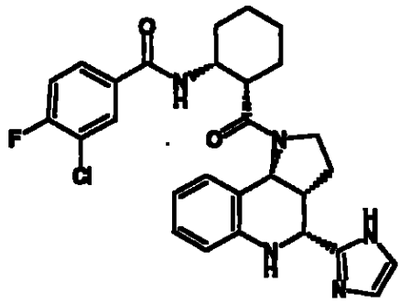
447



CL/EM (ESI) m/z: 502 (MH^+).

Ejemplo 301

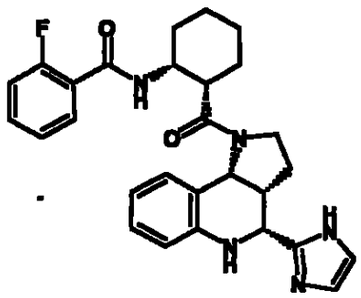
3-Cloro-4-fluoro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 522 (MH^+).

Ejemplo 302

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



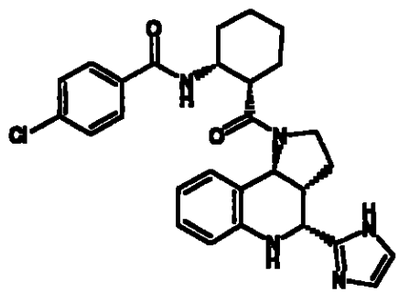
524

418

CL/EM (ESI) m/z: 488 (MH^+).

Ejemplo 303

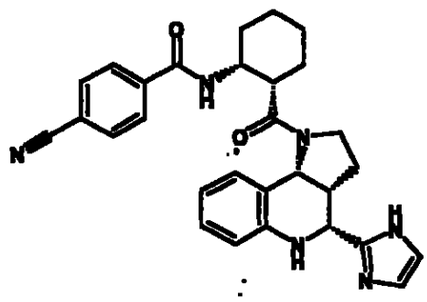
4-Cloro-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 504 (MH^+).

Ejemplo 304

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



El diclorhidrato de pivalato de [2-((3aR,4R,9bR)-1-{[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-imidazol-1-il]metilo (7.16 g, 13.0 mmol) se disolvió en acetato de etilo (170 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio

523 419

al 10% (140 ml) y se agregó cloruro de 4-cianobenzoilo (2.59 g, 15.6 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a la capa acuosa, separada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica, combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo-metanol (1:0-10:1, v/v) para proporcionar una forma amorfa. Ésta se disolvió en metanol (200 ml), se agregó gota a gota amoniaco acuoso al 28% (100 ml) y la mezcla se agitó durante 5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo-metanol (1:0-5:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (6.06 g, 94%) como una forma amorfa.

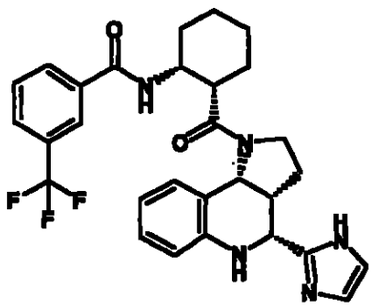
RMN-^{1}H ($CDCl_3$)δ: 1.34-2.06 (9H, m), 2.11-2.29 (1H, m), 2.44-2.56 (1H, m), 2.62-2.74 (1H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.43-3.60 (2H, m), 4.20-4.32 (2H, m), 4.88 (1H, d, J=3.0 Hz), 5.70 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.54-6.61 (1H, m), 6.74-6.82 (1H, m), 7.00-7.10 (3H, m), 7.40-7.49 (2H, m), 7.69-7.78 (2H, m), 7.88-7.99 (2H, m), 9.67 (1H, s amplio).

CL/EM (ESI) m/z: 495 (MH^+).

526 420

Ejempl 305

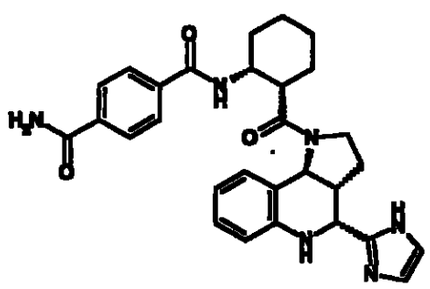
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-3-(trifluorometil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 538 (MH^+).

Ejemplo 306

N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)tereftalamida

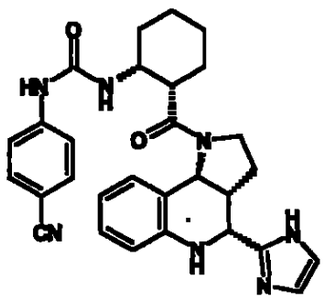


CL/EM (ESI) m/z: 513 (MH^+).

Ejemplo 307

N-(4-Cianofenil)-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea

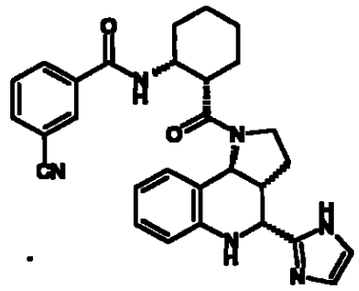
527



CL/EM (ESI) m/z: 510 (MH^+).

Ejemplo 308

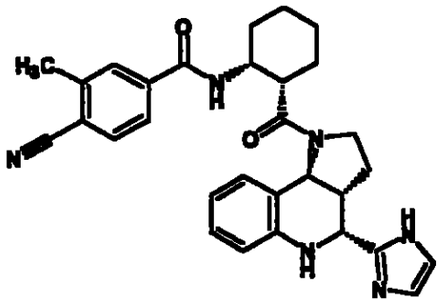
3-Ciano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 495 (MH^+).

Ejemplo 309

4-Ciano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]-carbonil}ciclohexil)-3-metilbenzamida



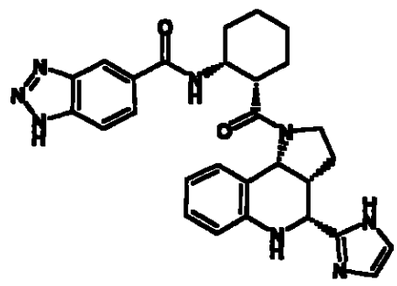
528

422

CL/EM (ESI) m/z: 509 (MH^+).

Ejemplo 310

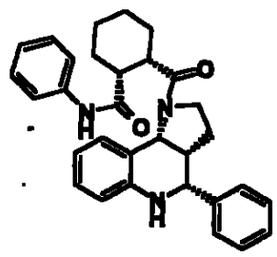
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida



CL/EM (ESI) m/z: 511 (MH^+).

Ejemplo 311

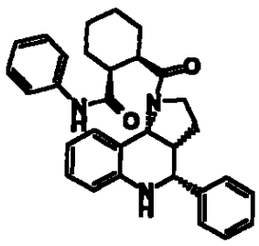
(1R*,2S*)-N-Fenil-2-(((3aR*,4R*,9bR*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil)-ciclohexanocarboxamida



y

(1S*,2R*)-N-fenil-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexanocarboxamida (racemato)

529 4/23



A una mezcla del compuesto (242 mg, 0.75 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 8, ácido (1S*,2R*)-2-(anilinocarbonil)ciclohexanocarboxílico (222 mg, 0.90 mmol) y trietilamina (0.313 ml, 2.25 mmol) en DMF (7.5 ml) se agregó DEPC (0.151 ml, 0.90 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución acuosa, saturada de carbonato ácido de sodio se agregó y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (2:1, v/v). El compuesto del título (1R*,2S*,3aR*,4R*,9bR*) (163 mg, 45%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de la primera fracción eluida.

CL/EM (ESI) m/z: 480 (MH^+).

El compuesto del título (1S*,2R*,3aR*,4R*,9bR*) (76 mg, 21%) se obtuvo como un sólido de color blanco a partir de la segunda fracción eluida.

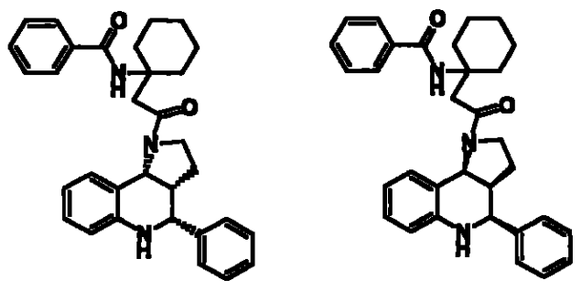
CL/EM (ESI) m/z: 480 (MH^+).

536

424

Ejempl 312

N-(1-{2-Oxo-2-[(3aR*,4R*,9bR*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]etil}ciclohexil)benzamida

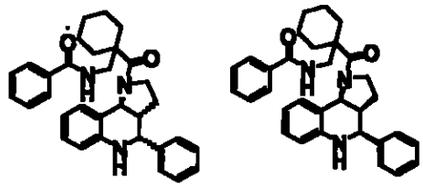


El compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1 y utilizando el ácido [1-(benzoilamino)ciclohexil]acético.

CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Ejemplo 313

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



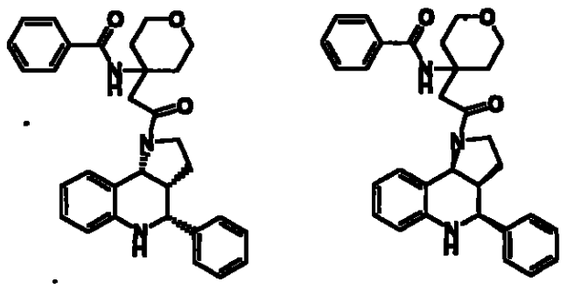
El compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1 y utilizando el ácido 1-[(benzoilamino)metil]ciclohexanocarboxílico.

CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

531

Ejemplo 314

N-(4-{2-Oxo-2-[(3aR*,4R*,9bR*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]etil}tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida

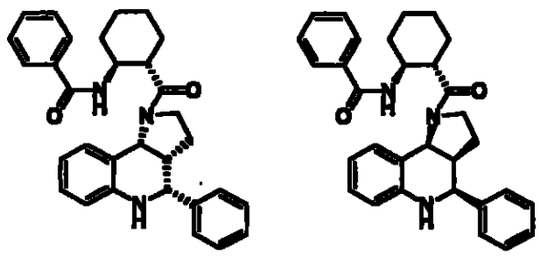


El compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1 y utilizando el ácido [4-(benzoilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il]acético.

CL/EM (ESI) m/z: 496 (MH^+).

Ejemplo 315

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



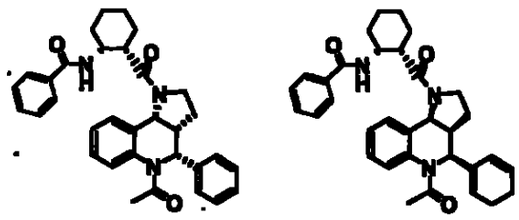
El compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 1 y utilizando el ácido (1S,2S)-2-(benzoilamino)ciclohexanocarboxílico.

532 426

CL/EM (ESI) m/z: 480 (MH^+).

Ejemplo 316

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



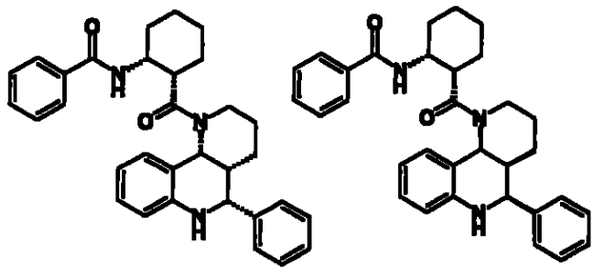
El compuesto (130 mg, 0.27 mmol) del Ejemplo 1 y trietilamina (69 mg, 0.30 mmol) se disolvieron en cloroformo (2 ml), se agregó cloruro de acetilo (99 mg, 0.33 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 60°C durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (150 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (3:1-0:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 46%) como una forma amorfa.

CL/EM (ESI) m/z: 522 (MH^+).

533 427

Ejemplo 317

N-((1R,2S)-2-{[(4aR*,5R*,10bR*)-5-Fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidrobenzo[h]-1,6-naftiridin-1(2H)-il]carbonil}-ciclohexil)benzamida



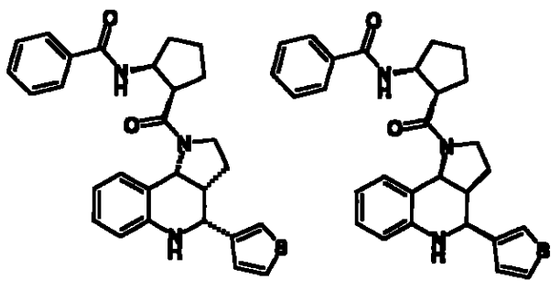
El TFA (1 ml) se agregó al ((1R,2S)-2-{[(4aR*,5R*,10bR*)-5-fenil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidrobenzo[h]-1,6-naftiridin-1(2H)-il]carbonil}ciclohexil)carbamato de terc-butilo (69 mg, 0.14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos. Se agregó hielo a la solución de reacción y la mezcla se basificó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 8N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en dimetilacetamida (2 ml), se agregó cloruro de benzoilo (28 mg, 0.17 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 6% y salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se

evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (10 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (7:1-3:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 65%) como una forma amorfa, incolora.

CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Ejemplo 318

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



El TFA (1 ml) se agregó al (3aR*,4R*,9bR*)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-carboxilato de terc-butilo (178 mg, 0.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos. Se agregó hielo a la solución de reacción, la mezcla se basificó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 8N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo

535

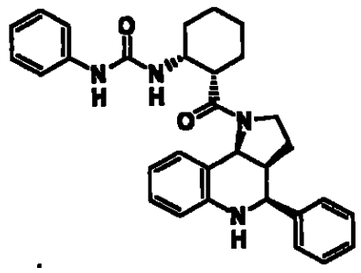
4/29

obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se agregó el ácido (1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclopentanocarboxílico (117 mg, 0.5 mmol) y trietilamina (101 mg, 1.0 mmol). Se agregó DEPC (82 mg, 0.5 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 6% y salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (5:1-2:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (104 mg, 44%) como un polvo incoloro.

CL/EM (ESI) m/z: 472 (MH^+).

Ejemplo 319

N-Fenil-N'-((1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)urea



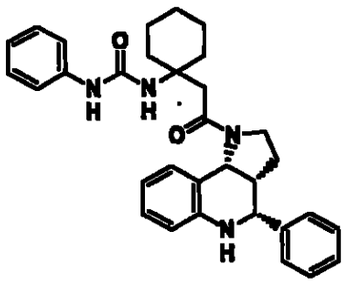
De la misma manera como en el Ejemplo 135 y

utilizando el diclorhidrato de (1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexilamina, se sintetizó el compuesto del título.

CL/EM (ESI) m/z: 495 (MH^+).

Ejemplo 320

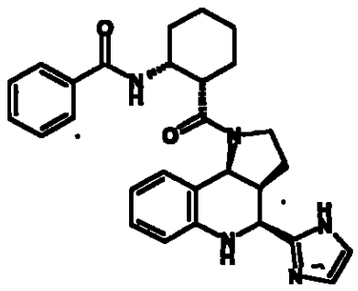
N-(1-{2-Oxo-2-[(3aR*,4R*,9bR*)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]etil}ciclohexil)-N'-fenilurea



CL/EM (ESI) m/z: 509 (MH^+).

Ejemplo 321

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



El compuesto del título se sintetizó de la misma

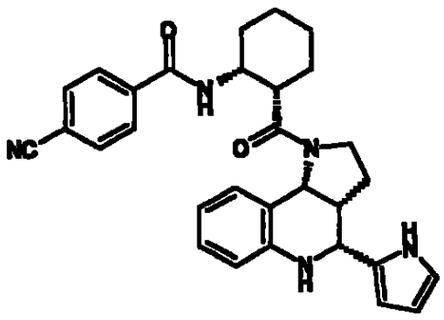
manera como en los Ejemplos 80 y 81 y utilizando el diclorhidrato de pivalato de [2-((3aS,4S,9bS)-1-{[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-imidazol-1-il]metilo.

CL/EM (ESI) m/z: 470 (MH^+).

Los compuestos del Ejemplo 322 y Ejemplo 323 se sintetizaron por medio de la amidación utilizando el 2-((3aR,4R,9bR)-1-{[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo y luego la remoción del grupo Cbz de la misma manera como en el Ejemplo 64.

Ejemplo 322

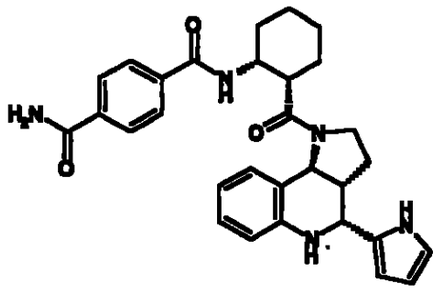
4-Ciano-N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-pirrol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



CL/EM (ESI) m/z: 494 (MH^+).

Ejemplo 323

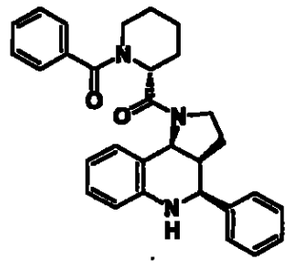
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-Pirrol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)tereftalamida



CL/EM (ESI) m/z: 512 (MH^+).

Ejemplo 324

(3aS,4S,9bS)-1-{[(2R)-1-Benzoilpiperidin-2-il]carbonil}4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina

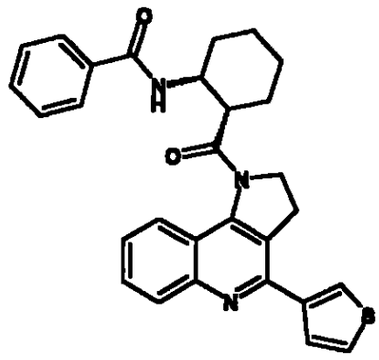


El compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 75 y utilizando el diclorhidrato de (3aS,4S,9bS)-4-fenil-1-[(2R)-piperidin-2-ilcarbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina.
CL/EM (ESI) m/z: 466 (MH^+).

539 483

Ejemplo 325

N-((1R,2S)-2-{[4-(3-Tienil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida

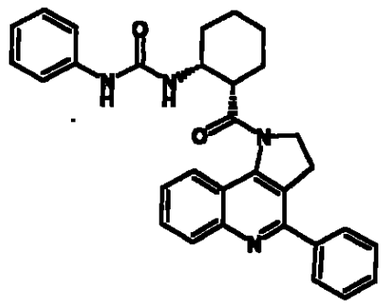


Una mezcla de la N-((1R,2S)-2-{[(3aR*,4R*,9bR*)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida y la N-((1R,2S)-2-{[(3aS*,4R*,9bS*)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida (422 mg, 0.87 mmol) se disolvió en tolueno (30 ml), se agregó dióxido de manganeso (7.6 g, 87 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con metanol. El producto filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se eluyó con hexano-acetato de etilo (9:1-2:1, v/v). La cristalización de éter diisopropílico proporcionó el compuesto del título (70 mg, 17%) como cristales de color café pálido.

CL/EM (ESI) m/z: 482 (MH^+).

Ejempl 326

N-Fenil-N'-{(1R,2S)-2-[(4-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)carbonil]ciclohexil}urea

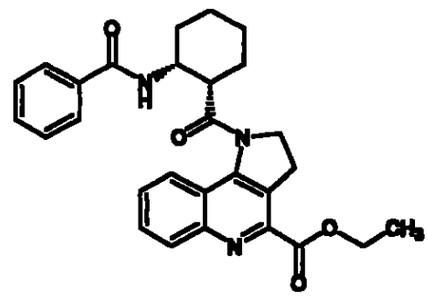


De la misma manera como en el Ejemplo 325 y utilizando la N-fenil-N'-((1R,2S)-2-{[(3aS,4S,9bS)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)urea, se sintetizó el compuesto del título

CL/EM (ESI) m/z: 491 (MH^+).

Ejemplo 327

1-{[(1S,2R)-2-(Benzoilamino)ciclohexil]carbonil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-carboxilato de etilo



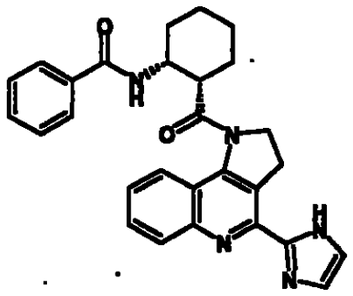
De la misma manera como en el Ejemplo 325 y utilizando el 1-{[(1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexil]-carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-

4-carboxilato de etilo, se sintetizó el compuesto del título.

CL/EM (ESI) m/z: 472 (MH^+).

Ejemplo 328

N-((1R,2S)-2-{[4-(1H-Imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida



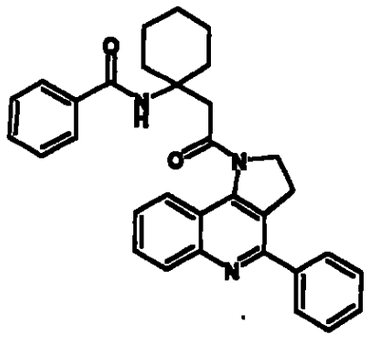
De la misma manera como en el Ejemplo 325, el pivalato de [2-((3aR*,4R*,9bR*)-1-{[(1S,2R)-2-(benzoilamino)-ciclohexil]-carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-imidazol-1-il]metilo se sujetó a la reacción de oxidación para sintetizar el pivalato de [2-(1-{[(1S,2R)-2-(benzoilamino)ciclohexil]carbonil}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-4-il)-1H-imidazol-1-il]metilo y luego el compuesto del título se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 81 por medio de la remoción del grupo pivaloiloximetilo.

CL/EM (ESI) m/z: 466 (MH^+).

Ejemplo 329

N-{1-[2-Oxo-2-(4-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il)etil]ciclohexil]benzamida

542 436

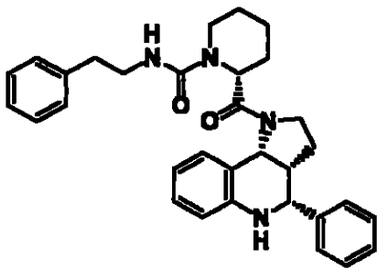


A una mezcla del ácido {1-[(anilinocarbonil)amino]-ciclohexil}acético (0.551 g, 2.11 mmol) y DMF (0.016 ml) en diclorometano (20 ml) se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (0.275 ml, 3.17 mmol). Después de la agitación durante 1 hora, el solvente se evaporó para proporcionar el cloruro de ácido correspondiente como un polvo. A una solución de 4-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina (0.346 g, 1.41 mmol) en tolueno (10 ml) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 0.0676 g, 1.69 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó una solución del cloruro ácido mencionado anteriormente en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 60°C durante 16 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se agregó agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la capa orgánica, separada se lavó con salmuera saturada y se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro). Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice y se eluyó con hexano-acetato de etilo (9:1-2:3, v/v) para

proporcionar el compuesto del título (0.17 g, 25%) como una forma amorfa, incolora a partir de la fracción objetivo.
CL/EM (ESI) m/z: 490 (MH^+).

Ejemplo 330

(2R)-N-(2-Feniletil)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}piperidin-1-carboxamida



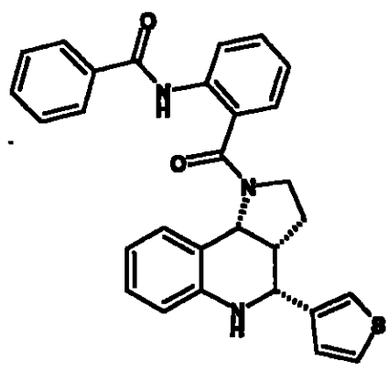
De la misma manera como en el Ejemplo 135 y utilizando el diclorhidrato de (3aS,4S,9bS)-4-fenil-1-[(2R)-piperidin-2-ilcarbonil]-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolina y el fenetilisocianato, se sintetizó el compuesto del título.
CL/EM (ESI) m/z: 509 (MH^+).

Ejemplo 331

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

544

488.



El TFA (2 ml) se agregó al (3aR*,4R*,9bR*)-4-(3-tienil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-carboxilato de terc-butilo (219 mg, 0.61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos. Se agregó hielo a la solución de reacción y la mezcla se basificó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 8N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se agregó el ácido 2-(benzoilamino)benzoico (162 mg, 0.67 mmol) y trietilamina (124 mg, 1.2 mmol). El DEPC (99 mg, 0.61 mmol) se agregó a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 6% y salmuera saturada, se secó (sobre $MgSO_4$ anhidro) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sujetó a la cromatografía en columna utilizando gel de sílice (30 g) y se

545

434

eluyó con hexano-acetato de etilo (9:1-3:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (126 mg, 43%) como cristales incoloros.

CL/EM (ESI) m/z: 480 (MH^+).

Ejemplo de Formulación 1

(1)	Compuesto del Ejemplo 1	10.0 g
(2)	Lactosa	70.0 g
(3)	Almidón de maíz	50.0 g
(4)	Almidón soluble	7.0 g
(5)	Estearato de magnesio	3.0 g

El compuesto del Ejemplo 1 (10.0 g) y estearato de magnesio (3.0 g) se granularon con una solución acuosa de almidón soluble (70 ml, 7.0 g como almidón soluble), se secaron y se mezclaron con lactosa (70.0 g) y almidón de maíz (50.0 g) (lactosa, almidón de maíz, almidón soluble y estearato de magnesio son todos productos de la Farmacopea Japonesa 14ª edición). La mezcla es comprimida para proporcionar tabletas.

Ejemplo Experimental 1

Actividad inhibitoria del enlace de receptores de radioligandos utilizando una fracción de membrana de una célula de CHO que expresa el receptor de hNK2

546

Las células de CHO que expresan el receptor de hNK2 (producidas por EUROSCREEN) se cultivaron en un medio HAM-F12 que contenía 400 µg/ml de Geneticina, 100 U/mL penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina y suero inactivado al 10%. El medio se retiró y las células adheridas se lavaron con PBS y se agregó PBS que contenía EDTA 5 mM para separar las células del matraz. Las células se recuperaron por medio de la centrifugación, se suspendieron en el amortiguador de suspensión A (Tris-HCl 15 mM (pH 7.5), $MgCl_2$ 2mM, EDTA 0.3 mM, EGTA 1 mM), se alteraron por medio del homogenizador POLYTRON^{MR} (fabricado por KINEMATICA) y se centrifugaron a 800 x g durante 10 minutos. El sobrenadante se recuperó y se ultracentrifugó a 100000 x g durante 25 minutos. La fracción precipitada se suspendió en el amortiguador de suspensión B (Tris-HCl 7.5 mM (pH 7.5), $MgCl_2$ 12.5 mM, EDTA 0.3 mM, EDTA 1 mM, sacarosa 250 mM) y se crioconservó (a -80°C) como un espécimen de receptor.

Un amortiguador de ensayo (50 µL, Tris-HCl 50 mM (pH 7.4), albúmina de suero bovino al 0.02%, 2 µg/mL de quimiostatina, 40 µg/mL de bacitracina, 40 µg/mL de APMSF, $MnCl_2$ 3 mM) se agregó a una placa de microensayo de 96 pocillos. A la misma se agregaron 20 µg/mL de espécimen de membrana suspendido en el amortiguador de ensayo (50 µL). Un amortiguador de ensayo (50 µL) que contenía sulfóxido de dimetilo al 2% se agregó para examinar el enlace total, se

agregó una solución de NKA no etiquetada 4 µm (producida por Peptide Institute, Inc.) (50 µL) diluida con un amortiguador de ensayo que contenía sulfóxido de dimetilo al 2% para examinar el enlace no específico y se agregó un compuesto de prueba diluido con un amortiguador de ensayo (50 µL, que contenía sulfóxido de dimetilo al 2%) para examinar la actividad inhibitoria de enlace del compuesto de prueba. Además, una solución de [^{125}I]-NKA 400 µM (producida por Amersham Biosciences) (50 µL) se agregó a cada pocillo.

Después de la reacción a 25°C durante 30 minutos, la reacción se detuvo mediante la filtración rápida en una placa unifilter^{MR} (GF/C) (fabricada por PerkinElmer) utilizando un recolector de células (fabricado por PerkinElmer) y las células se lavaron 5 veces con amortiguador de Tris-HCl 50 mM (pH 7.4) que contenía albúmina de suero bovino al 0.02% (250 µL). La placa de filtro GF/C se secó y se agregaron 20 µL de MicroScinti-O^{MR} (fabricado por PerkinElmer) y la radioactividad fue medida en un dispositivo Topcount^{MR} (fabricado por PerkinElmer). Se utilizó la placa de filtro GF/C, la cual había sido sumergida en polietilenimina al 0.3% durante un día.

El enlace específico se muestra por el valor obtenido al sustraer el enlace no específico del enlace total. La actividad inhibitoria de enlace del compuesto de prueba se muestra por la relación del valor obtenido al

substraer el valor medido asociado con la adición del compuesto de prueba del enlace total, al valor del enlace específico.

Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Ejemplo No.	actividad inhibitoria de enlace de receptores de hNK2 IC_{50} (nM)
1	<10
6	<10
7	<10
8	<10
9	<10
15	<10
16	<1
17	<10
18	<1
19	<10
20	<10
23	<10
25	<10
27	<10
28	<10
29	<10
51	<10
52	<10

549 493

	53	<10
	54	<1
	56	<10
	58	<10
5	59	<10
	60	<1
	61	<10
	62	<1
	63	<1
10	64	<1
	66	<10
	68	<10
	75	<10
	76	<10
15	78	<10
	79	<10
	81	<1
	82	<10
	83	<10
20	85	<10
	86	<10
	87	<10
	89	<10
	90	<1
25	91	<10

	92	<10
	93	<10
	94	<10
	95	<10
5	96	<10
	97	<10
	98	<1
	99	<10
	100	<10
10	101	<1
	102	<10
	103	<1
	104	<1
	105	<1
15	106	<10
	107	<1
	108	<10
	109	<10
	114	<10
20	116	<10
	117	<10
	119	<10
	120	<10
	127	<10
25	128	<10

551 445

129	<10
132	<10
133	<1
134	<1
135	<1
136	<10
137	<1
138	<1
139	<1
140	<10
141	<10
143	<10
144	<10
145	<10
146	<10
147	<10
148	<1
149	<10
150	<10
151	<10
152	<10
153	<1
154	<1
155	<10
156	<10

552 446

	159	<10
	160	<1
	161	<10
	162	<10
5	164	<1
	166	<1
	168	<10
	170	<10
	171	<10
10	172	<10
	173	<10
	175	<10
	178	<10
	180	<1
15	181	<1
	182	<1
	183	<1
	184	<1
	185	<10
20	186	<1
	187	<1
	188	<1
	189	<1
	190	<1
25	191	<1

553 497

192	<1
193	<1
194	<1
195	<1
196	<1
197	<1
198	<10
199	<10
200	<1
201	<1
202	<1
204	<1
205	<1
206	<1
208	<1
209	<1
210	<1
211	<10
212	<1
213	<1
215	<1
216	<10
217	<1
218	<1
219	<1

229	<1
232	<10
233	<10
234	<1
237	<1
238	<10
239	<1
241	<10
244	<10
245	<10
246	<10
247	<10
248	<1
249	<10
250	<1
252	<1
253	<10
254	<1
256	<1
258	<1
259	<10
261	<1
263	<10
264	<1
265	<1

266	<10
267	<10
268	<10
269	<1
270	<10
271	<10
272	<1
273	<1
274	<10
275	<1
276	<10
277	<1
278	<10
279	<1
280	<1
281	<1
282	<10
283	<1
284	<1
285	<1
286	<10
287	<10
288	<1
289	<10
290	<1

291	<1
293	<1
294	<1
295	<10
296	<1
297	<1
298	<1
299	<1
300	<1
301	<1
302	<1
303	<1
304	<1
305	<1
306	<10
307	<1
308	<1
309	<1
310	<1
312	<10
321	<10
322	<1
323	<1
326	<10

Ejemplo Experimental 2

Evaluación de la actividad antagonista determinada por la concentración de calcio intracelular utilizando un compuesto de prueba, Neuroquinina A y una célula de CHO que expresa el receptor de hNK2

Las células de CHO que expresan el receptor de hNK2 se sembraron en una placa de 96 pocillos a $3x10^4$ célula/pocillo y se cultivaron durante 24 horas. Luego, el medio se aspiró y se agregó amortiguador de HEPES (pH 7.4)-HBSS 20 mM (50 µL). Al mismo se agregó amortiguador de 1x reactivo preparado (50 µL, Equipo de Ensayo de Calcio FLIPR: Molecular Devices Corporation, Japón) y la mezcla se hizo reaccionar a 37°C durante 1 hora. El compuesto de prueba diluido con amortiguador de HEPES (pH 7.4)-HBSS 20 mM (50 µL, que contenía sulfóxido de dimetilo al 0.4%) se agregó para examinar la actividad antagonista del compuesto de prueba. Después, se agregó una solución de Neuroquinina A 20 mM (50 µL) y los cambios en la concentración de calcio intracelular se midieron por medio del dispositivo FLIPR (Molecular Devices Corporation, Japón). Como resultado, el compuesto de prueba inhibió el incremento en la concentración de calcio intracelular debido a la Neuroquinina A. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Ensayo de actividad antagonista

Compuesto de Prueba	Proporción de inhibición (%)	
	10 μM	1 μM
Compuesto del Ejemplo 1	97	45

Aplicabilidad Industrial

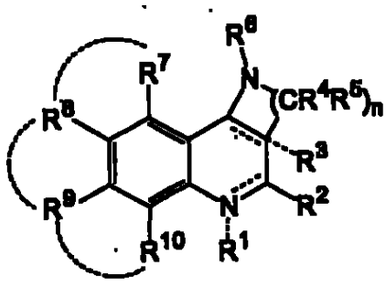
Puesto que el compuesto (I) de la presente invención, una sal del mismo y un profármaco del mismo tienen una acción antagonista del receptor de NK2 y tienen baja toxicidad, son particularmente útiles como agentes para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, funcionales (por ejemplo, síndrome de intestino irritable, dispepsia no ulcérica y similares).

Esta solicitud se basa en una solicitud de patente No. 2004-134705 presentada en Japón, el contenido de la cual es incorporado por este acto a manera de referencia.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



(I)

caracterizado porque

R^1 es (1) no sustituido, (2) un átomo de hidrógeno, (3) un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (4) acilo;

R^2 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (3) hidroxi que tiene opcionalmente un sustituyente, (4) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s), (5) tiol que tiene opcionalmente un sustituyente, (6) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (7) acilo;

R^3 es (1) no sustituido, (2) un átomo de hidrógeno, (3) un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (4) hidroxi que tiene opcionalmente un sustituyente, (5) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s), (6) tiol que tiene opcionalmente un sustituyente o (7) acilo;

R^4 y R^5 son los mismos o diferentes y cada uno es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo que tiene

opcionalmente sustituyente(s), (3) hidroxi que tiene opcionalmente un sustituyente, (4) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s), (5) tiol que tiene opcionalmente un sustituyente o (6) acilo;

R^6 es (1) (un grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s))-carbonilo, (2) alquenilcarbonilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (3) alquilcarbonilo que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) y (iii) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (4) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s);

R^7, R^8, R^9 y R^{10} son los mismos o diferentes y cada uno es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) nitro, (5) un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (6) hidroxi que tiene opcionalmente un sustituyente, (7) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s), (8) tiol que tiene opcionalmente un sustituyente, (9) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (10) acilo; o R^7 y R^8, R^8 y R^9 y R^9 y R^{10} pueden formar un anillo junto con los átomos de carbono adyacentes;

n es un número entero de 1 a 5;

--- representa no sustituido o un enlace individual; y;

<u>---</u> representa un enlace individual o un enlace doble, o una

561 455

sal del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^6 es (1) (un grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s))-carbonilo, (2) alquenilcarbonilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (3) alquilcarbonilo que tiene sustituyente(s) seleccionados de (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s) y (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (4) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s).

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque

R^1 es

(1) no sustituido,

(2) un átomo de hidrógeno;

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(4) aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono o

(5) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') hidroxi, (2') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquiloxi de 7 a 12 átomos de carbono, (4') mono- o di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (5') N-alcoxi C_1-C_6-

562,456

carbonil-N-alquilamino C_1-C_6, (6') amino, (7') alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (8') aralquiloxi-carbonilamino de 7 a 12 átomos de carbono y (9') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno,

(3) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,

(4) arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') halógeno, (2') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (3') ciano, (4') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (5') alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono,

(5) alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, o

(6) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionados de (1') hidroxi, (2') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente alquil-carboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquilo de 7 a 19 átomos de carbono que tiene opcionalmente alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (4') aralquiloxi de 7 a 12 átomos de carbono, (5') aralquiloxi-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono, (6') mono-alquil-carbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono y (7') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^3 es

(1) no sustituido,

(2) un átomo de hidrógeno o

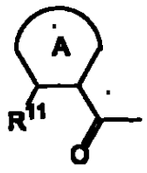
(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 es un átomo de hidrógeno;

R^6 es

(1) un grupo representado por la fórmula



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

R^{11} es

(1') amino,

(2') aralquilamino de 7 a 12 átomos de carbono,

(3') alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") hidroxi, (3") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") mono- o di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente por hidroxi, (5") morfolino, (6") alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (7") carbamoilamino, (8") un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros, (9") arilamino de 6 a 10 átomos de carbono, (10") (un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-carbonilamino y (11") alcoxi de 1 a 6 átomos de

carbono,

(4') alquenil-carbonilamino de 2 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y (2") un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(5') cicloalquil-carbonilamino de 3 a 8 átomos de carbono,

(6') aril-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente amino o alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (4") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (7") carboxi, (8") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (9") mono- o di-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente hidroxi o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (10") carbamoilo, (11") halógeno-alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (12") alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (13") aminosulfonilo, (14") alquil-sulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (15") un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo de anillo fusionado del anillo de benceno

565 459

y un heterociclo de 5 o 6 miembros, el cual puede tener sustituyente(s) seleccionado(s) de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y oxo,

(7') aralquil-carbonilamino de 7 a 12 átomos de carbono,

(8') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

(9') (un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, o un grupo de anillo fusionado del anillo de benceno y un heterociclo de 5 o 6 miembros)-carbonilamino, el cual puede tener sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") amino, (2") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (3") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") arilo de 6 a 10 átomos de carbono, (5") oxo y (6") un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(10') aril-sulfonilamino de 6 a 10 átomos de carbono,

(11') carbamoilcarbonilamino,

(12') 3-alquil-ureido de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") hidroxi, (2") carboxi, (3") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (4") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (6") amino, (7") halógeno, (8") carbamoilo, (9") alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (10") un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente por oxo y (11") alquil-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

(13') 3-cicloalquil-ureido de 3 a 8 átomos de carbono,

(14') 3-aril-ureido de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (6") metilendioxi, (7") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (8") carbamoilo y (9") un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros,

(15') 3-alquil C_1-C_6-3-aril-ureido C_6-C_{10},

(16') 3-aralquil-ureido de 7 a 12 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno y (2") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

(17') 3-alcoxi-ureido de 1 a 6 átomos de carbono,

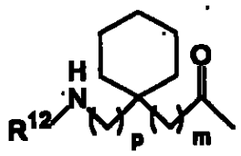
(18') 3-arilsulfonil-ureido de 6 a 10 átomos de carbono,

(19') 3-(un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo de anillo fusionado del anillo de benceno y un heterociclo de 5 o 6 miembros)-ureido, el cual puede tener un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros,

(20') piperidilureido que tiene opcionalmente un grupo alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o

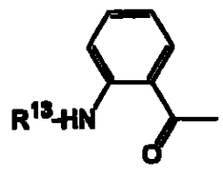
(21') ftalimida,

(2) un grupo representado por la fórmula



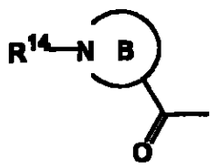
en donde R^{12} es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquil-oxicarbonilo de 7 a 12 átomos de carbono o (4') aril-aminocarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono; m es 0 o 1; y p es 0 o 1,

(3) un grupo representado por la fórmula



en donde R^{13} es aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(4) un grupo representado por la fórmula



en donde el anillo B es un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina, cada uno sustituido opcionalmente por amino; R^{14} es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono, (3') alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4') aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, (5') aralquil-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono, (6') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o (7') aralquil-carbamoilo de 7 a 12 átomos de carbono,

(5) alquenil-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1')

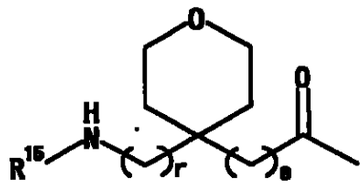
carboxi, (2') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (3') aril-aminocarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(6) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') amino, (2') aril-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono, (3') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono y (4') un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo de anillo fusionado del anillo de benceno y un heterociclo de 5 o 6 miembros, cada uno sustituido opcionalmente por oxo,

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

(8) pirrolidinilo que tiene un grupo aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono, o

(9) un grupo representado por la fórmula



en donde R^{15} es aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono; r es 0 o 1; y s es 0 o 1;

R^7 es un átomo de hidrógeno;

R^8 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (5) aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, (6) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (7) ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono u (8) sulfamoilo;

R^9 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o (5) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{10} es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o

(4) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; y

n es 2 o 3.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque

R^1 es

(1) no sustituido,

(2) un átomo de hidrógeno,

(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o

(4) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') hidroxi, (2') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquiloxi de 7 a 12 átomos de carbono, (4') mono-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono y (5') N-alcoxi C_1-C_6-N-alquilamino C_1-C_6,

(3) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,

(4) arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de (1') halógeno, (2')

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (3') ciano y (4') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, o

(5) un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') hidroxi, (2') alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente alquil-carboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono que tiene opcionalmente un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (4') aralquiloxi de 7 a 12 átomos de carbono;

R^3 es

(1) no sustituido,

(2) un átomo de hidrógeno o

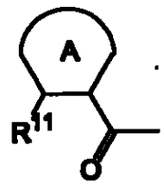
(3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^4 es un átomo de hidrógeno;

R^5 es un átomo de hidrógeno;

R^6 es

(1) un grupo representado por la fórmula

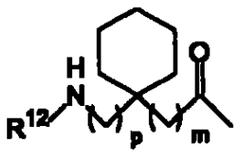


en donde el anillo A es ciclopentano, ciclohexano o biciclo[2.2.2]octano; R^{11} es (1') amino, (2') aralquilamino de 7 a 12 átomos de carbono, (3') alquil-carbonilamino de 1 a 6

átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") hidroxi, (3") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") di-alquilamino d 1 a 6 átomos de carbono y (5") morfolino, (4') cicloalquil-carbonilamino de 3 a 8 átomos de carbono, (5') aril-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (7") carboxi y (8") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6') aralquil-carbonilamino de 7 a 12 átomos de carbono, (7') alcoxi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (8') (un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-carbonilamino, (9') piperidinocarbonilamino, (10') aril-sulfonilamino de 6 a 10 átomos de carbono, (11') 3-alquil-ureido de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") hidroxi, (2") carboxi, (3") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (4") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (12') 3-cicloalquil-ureido de 3 a 8 átomos de carbono, (13') 3-aril-ureido de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

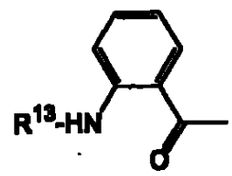
(5") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (6") metilendioxi, (14') 3-aralquil-ureido de 7 a 12 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno y (2") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (15') 3-(un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-ureido, (16') piperidilureido, preferiblemente piperidinoureido que tiene opcionalmente un grupo alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o (17') ftalimida,

(2) un grupo representado por la fórmula



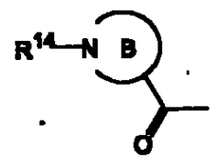
en donde R^{12} es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o (3') aralquil-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono; m es 0 o 1 y p es 0 o 1,

(3) un grupo representado por la fórmula



en donde R^{13} es aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(4) un grupo representado por la fórmula



en donde el anillo B es un anillo de pirrolidina o un anillo

523 467

de piperidina; R^{14} es (1') un átomo de hidrógeno, (2') aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono, (3') alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4') aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, (5') aralquil-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono o (6') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(5) alquenil-carbonilo de 2 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') carboxi, (2') alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (3') aril-aminocarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono,

(6) alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') amino, (2') aril-carbonilamino de 6 a 10 átomos de carbono y (3') alc xi-carbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,

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

(8) pirrolidinilo que tiene un grupo aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono;

R^7 es un átomo de hidrógeno;

R^8 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de halógeno, (5) aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, (6) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o (7) ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono;

R^9 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o (5) alcoxi de 1 a 6

574

468

átomos de carbono;

R^{10} es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o (4) alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; y

n es 2 o 3.

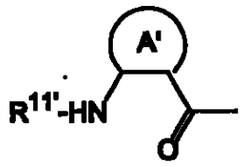
5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R^1 es un átomo de hidrógeno.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R^2 es (1) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1') alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (2') mono-alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, (2) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, (3) arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente halógeno o (4) un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R^3 es (1) un átomo de hidrógeno o (2) alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

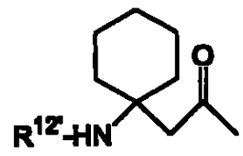
8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R^6 es

(1) un grupo representado por la fórmula



en donde el anillo A' es ciclohexano o biciclo[2.2.2]octano, $R^{11'}$ es (1') alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") hidroxi, (3") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono y (4") morfolino, (2') aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (7") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (3') aralquil-carbonilo de 7 a 12 átomos de carbono, (4') (un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-carbonilo, (5') alquil-aminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") hidroxi, (2") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (3") alcoxi-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, (6') cicloalquil-aminocarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono, (7') aril-aminocarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno, (2") ciano, (3") halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (4") alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (5") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y (6") metilendioxi, (8')

aralquil-aminocarbonilo de 7 a 12 átomos de carbono que tiene opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) de (1") halógeno y (2") alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (9') (un grupo heterocíclico, aromático de 5 o 6 miembros)-aminocarbonilo o (10') piperidinoaminocarbonilo que tiene opcionalmente alquil-carbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (2) un grupo representado por la fórmula



en donde $R^{12'}$ es aril-carbonilo de 6 a 10 átomos de carbono.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R^8 es un átomo de hidrógeno o halógeno.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R^9 es un átomo de hidrógeno o halógeno.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R^{10} es un átomo de hidrógeno o halógeno.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque n es 2.

13. Un compuesto, caracterizado porque se selecciona de:
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(1H-imidazol-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}ciclohexil)benzamida,
N-fenil-N'-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-fenil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-

1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)urea,

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

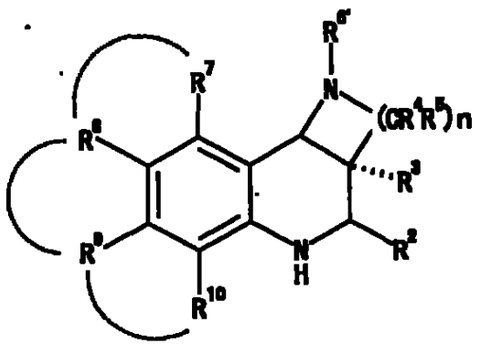
N-((1R,2S)-2-{[(3aR,4R,9bR)-4-(metoximetil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-c]quinolin-1-il]carbonil}-ciclohexil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida,

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

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

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

14. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (Ic)



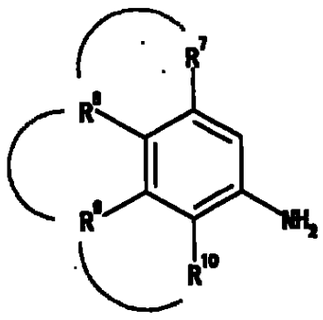
(Ic)

en donde $R^{6'}$ es (1) (un grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s))-carbonilo, (2) alquenilcarbonilo que tiene

578 472

opcionalmente sustituyente(s) o (3) alquilcarbonilo que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s) y (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) y los otros símbolos son como se definiera de conformidad con la reivindicación 1, o una sal del mismo, caracterizado porque comprende

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



(II)

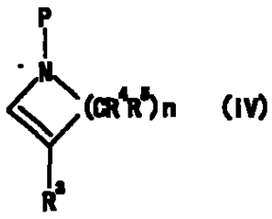
en donde cada símbolo es como se definiera en la reivindicación 1, o una sal del mismo,

un compuesto representado por la fórmula (III)

R^2-CHO (III)

en donde R^2 es como se definiera en la reivindicación 1, o una sal del mismo, y

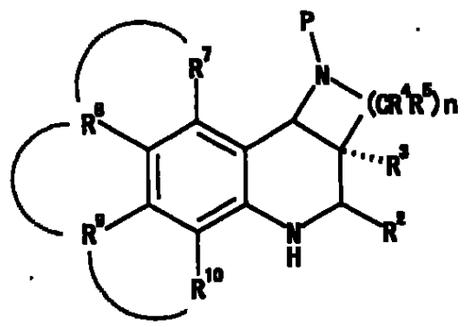
un compuesto representado por la fórmula (IV)



(IV)

en donde P es un grupo protector y los otros símbolos son

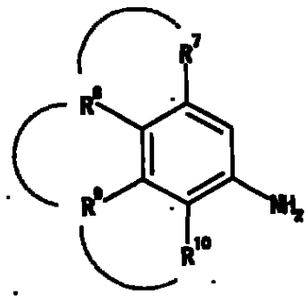
como se definiera en la reivindicación 1, o una sal del mismo a una reacción de condensación para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (Ia)



(Ia)

en donde cada símbolo es como se definiera anteriormente, o una sal del mismo, y luego eliminar el grupo protector P o

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



(II)

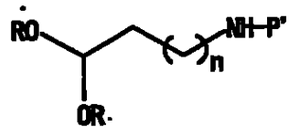
en donde cada símbolo es como se definiera anteriormente, o una sal del mismo,

un compuesto representado por la fórmula (III)

R^2-CHO (III)

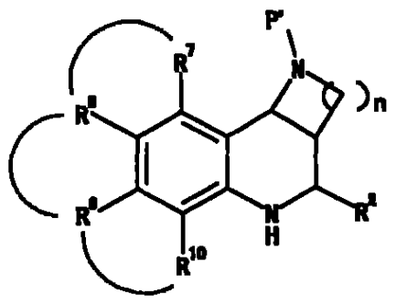
en donde R^2 es como se definiera anteriormente, o una sal del mismo y un compuesto representado por la fórmula (V)

580 474



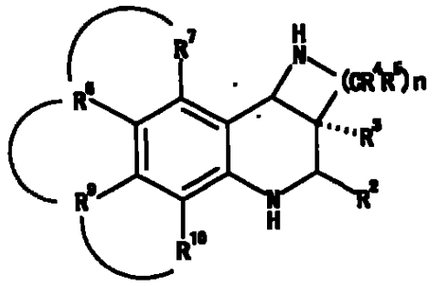
(V)

en donde Rs son los mismos o diferentes y cada uno es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, P' es un grupo protector y n es como se definiera en la reivindicación 1, o una sal del mismo a una reacción de condensación para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (Ib)



(Ib)

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



(VI)

en donde cada símbolo es como se definiera anteriormente, o una sal del mismo, el cual se obtiene en los pasos [1] o [2]

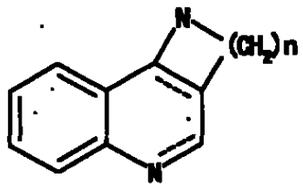
581. 4/75

anteriores, c n un compuesto representado por la fórmula (VII)

$R^{6'}$-OH (VII)

en donde $R^{6'}$ es como se definiera anteriormente, o una sal del mismo.

15. Un antagonista del receptor de NK2, caracterizado porque comprende un compuesto que tiene una estructura parcial representada por la fórmula



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

--- representa un enlace individual o un enlace doble, o una sal del mismo.

16. Un profármaco, caracterizado porque es un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2.

17. Un agente farmacéutico caracterizado porque comprende el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2 o un profármaco del mismo.

18. El agente farmacéutico de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque es un antagonista del receptor de NK2.

19. El agente farmacéutico de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque es un agente para la

profilaxis o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, funcionales.

20. El agente farmacéutico de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque es un agente para la profilaxis o tratamiento del síndrome de intestino irritable o dispepsia no ulcérica.

21. Un método para antagonizar un receptor de NK2, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2 o un profármaco del mismo a un mamífero.

22. Un método para prevenir o tratar enfermedades gastrointestinales, funcionales, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2 o un profármaco del mismo a un mamífero.

23. El uso del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, o un profármaco del mismo para la producción de un antagonista del receptor de NK2.

24. El uso del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, o un profármaco del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, funcionales.

583

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige en la provisión de un derivado de quinolina que tiene una acción antagonista del receptor de neuroquinina 2 (NK2) y se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I) en donde R^1 es un átomo de hidrógeno y similares; R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s) y similares. R^3 es no sustituido (es decir, está ausente), un átomo de hidrógeno y similares; R^4 y R^5 son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s) y similares; R^6 es (un grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s))-carbonilo y similares; R^7, R^8, R^9 y R^{10} son los mismos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, halógeno y similares; o R^7 y R^8, R^8 y R^9 y R^9 y R^{10} pueden formar un anillo junto con los átomos de carbono adyacentes; n es un número entero de 1 a 5; --- representa no sustituido (es decir, ausente) o un enlace individual; y ═══ representa un enlace individual o un enlace doble o una sal del mismo y similares.

584 478

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 09744	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/JP2005/008558	International filing date (day/month/year) 28/04/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/04/2004
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract.

585 479

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP2005/008558

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 A61K31/4745
//(C07D471/04,221:00,209:00),(C07D471/04,221:00,221:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94/09001 A (MERCK & CO., INC) 28 April 1994 (1994-04-28) cited in the application	15
A	see diseases, page 2	1-24
A	WO 02/38547 A (GLAXOSMITHKLINE SPA; LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE; FARINA, CARLO; GAGLI) 16 May 2002 (2002-05-16) cited in the application the whole document	1-24
A	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 65, 2000, pages 655-666, XP002333408 cited in the application the whole document	1-24

-/—

[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
27 June 2005	08/07/2005

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	Scruton-Evans, I

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP2005/008558

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, 1992, pages 1845-1852, XP002184101 see introduction and compound 1 and Table 1	15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/008558

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 21-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
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:

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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/JP2005/008558

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9409001	A	28-04-1994	US	5288725 A	22-02-1994
			AU	5327294 A	09-05-1994
			WO	9409001 A1	28-04-1994
WO 0238547	A	16-05-2002	AU	2070202 A	21-05-2002
			WO	0238547 A1	16-05-2002
			EP	1334089 A1	13-08-2003
			JP	2004517062 T	10-06-2004
			US	2004082589 A1	29-04-2004

589 ~~493~~

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

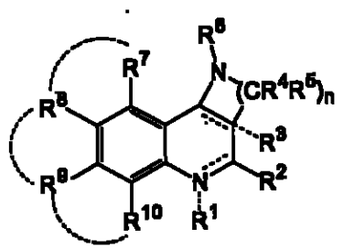
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud: 06-118762	(51) Int Cl: C07D 471/04
22) Fecha de solicitud: 23/11/06	(71)Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(30) Prioridad (31) 2004-134705 (32) 28/04/04 (33) JP	(72) Inventor(es) MASAHIRO KAJINO Y OTROS
	(74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28/11/2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 28-04-2005 No. de solicitud PCT/JP2005/008558	(87) Publicación internacional Fecha: 10/11/2005 N° publicación: WO 2005/105802 A1

(54) Título: **DERIVADO DE QUINOLINA FUSIONADA Y USO DEL MISMO**

Reivindicación(es):

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



(I)

caracterizado porque

R^1 es (1) no sustituido, (2) un átomo de hidrógeno, (3) un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (4) acilo;

R^2 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (3) hidroxi que tiene opcionalmente un sustituyente, (4) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s), (5) tiol que tiene opcionalmente un sustituyente, (6) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (7) acilo;

R^3 es (1) no sustituido, (2) un átomo de hidrógeno, (3) un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (4) hidroxi que tiene opcionalmente un sustituyente, (5) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s), (6) tiol que tiene opcionalmente un sustituyente o (7) acilo;

R^4 y R^5 son los mismos o diferentes y cada uno es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (3) hidroxi que tiene opcionalmente un sustituyente, (4) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s), (5) tiol que tiene opcionalmente un sustituyente o (6) acilo;

R^6 es (1) (un grupo cíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s))-carbonilo, (2) alquenilcarbonilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (3) alquilcarbonilo que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de (i) cicloalquilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), (ii) amino que tiene opcionalmente sustituyente(s) y (iii) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s) o (4) un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyente(s);

R^7, R^8, R^9 y R^{10} son los mismos o diferentes y cada uno es (1) un átomo de hidrógeno, (2) halógeno, (3) ciano, (4) nitro, (5)

F RMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Rovnl Technologies S.A.

590

Item	Expediente No	06178762	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	-	1
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Sobre con Arte Final

485

591

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118762- -00000-0000
Fec: 2006-11-29 17:26:44 Dep: 2000 RUEGRECIONES
Tra: 11 PATENTEYII
Ere: 370 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 485

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 86,306
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2006

***** 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	54739450	07/11/2006	47,091,000.00

***** 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	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

0010 14656 841 014 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118762- -00000-0000
Fec: 2006-11-23 17:28:44 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEMI
Fol: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 485

592 - 485

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la Invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [N/D]
- 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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha NOV 23/06.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

893

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	6 118762
	Solicitud internacional	PCT/JP2005/008558
	Fecha inicio fase nacional	28/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14716

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 Unica No.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_____.
aalvarado