Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 16-129162- -00000-0000
Fecha: 2016-05-17 15:54:58 Dep: 2020 DIR NUEVASCI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 2 - 4

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"NUEVAS DIHIDROQUINOLIZINONAS PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 471/04**

71. SOLICITANTE: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO GRENZACHERSTRASSE 124, CH-4070 BASEL, SUIZA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 17 MAY 2016

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 16-129162- -00000-0000
Fecha: 2016-05-17 15:54:58 Dep: 2020 DIR.NUEVASCF
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 3 - 4

adicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL–PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo I ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/EP2015/051663	Fecha	28/01/15
Publicación Internacional No.	WO 2015/113990 A1	Fecha	06/08/15

3 (54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:

"NUEVAS DIHIDROQUINOLIZINONAS
PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B"

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP

C07D 471/04

5 (71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
4. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Suiza.	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Basel	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA	Suiza		

7 (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. HAN	Xingchun	
2. JAVANBAKHT	Hassan	
3. JIANG	Min	
4. LIANG	Chungen	
5. WANG	Jianping	
6. WANG	Yongguang	
7. WANG	Zhanguo	
8. WEIKERT	Robert James	
9. YANG	Song	
10. ZHOU	Chengang	

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
CHINA		Shanghai	1. Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China.
SUIZA		Basel	2. Aeschenvorstadt 50, CH-4051 Basel, Suiza.
CHINA		Shanghai	3. Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China.
CHINA		Shanghai	4. Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China.
CHINA		Shanghai	5. Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China.
CHINA		Shanghai	6. Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China.
CHINA		Shanghai	7. Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China.
SUIZA		Basel	8. Rheingasse 66, CH-4058 Basel, Suiza.
CHINA		Shanghai	9. Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China.
CHINA		Shanghai	10. Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 (74) ☒ **REPRESENTANTE** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215

DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1. China	CN	PCT/CN2014/071854	30/01/14
	2. China	CN	PCT/CN2014/094206	18/12/14

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet.

14 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO N° 16-0046438 Fecha 12-05-16

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante

C.C. 39.690.713 T.P.53.215 Apoderado

16 ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica

Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios: 321
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 33
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 1
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0046438

Bogotá D.C., Mayo 12 de 2016 - 14:34:35

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	32354	06/04/2016	160.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	80.000.00	80.000.00
				$80.000.00

SON: **OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 16-129162- -00000-0000
Fecha: 2016-05-17 15:54:58 Dep: 2020 DIR NUEVASCF
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 6 - 4

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: 3

Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL	**Código**	2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES	**Código**	2020
Tipo de Radicación: Entrada: **X** Salida: □ Traslado: □ Convenio: □		
Radicador:		

DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

Nombre de la Serie / Subserie:	Código:
Expediente: 16 - 129162 - 0	Solicitante / ***Quejoso / Demandante / otros.***
Prueba excluida: CD	
N°. de Pruebas excluidas: 1	
Fecha de emisión de la Prueba:	

UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO

N°. de bloque:		Otras especificaciones:
Nº. de rodante:		
Nº. de estante:		
N°. de archivador:		
Nº. de entrepaño:		
Nº. de gaveta:		
N°. de caja:		

IMPORTANTE:

- El material gráfico ***o especial*** que se encuentra ***dentro o anexo a*** las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos.
- Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.

Observaciones:

El CD CONTIENE 12 archivos en formato pdf, procesados y cargados al sistema.

mgfda

Unidad de Conservación

- ○ Bolsa
- ○ Caja
- ○ Libro
- ○ Sobre
- ○ Tomo
- ○ Otro

Soporte Documental

- X CD
- ○ Disquete
- ○ DVD
- ○ Folleto
- ○ Periódico
- ○ Plano
- ○ Publicación Periódica
- ○ USB
- ○ Otro

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 16-129162- -00000-0000
Fecha: 2016-05-17 15:54:58 Dep: 2020 DIR NUEVASCF
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 7 -4

4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

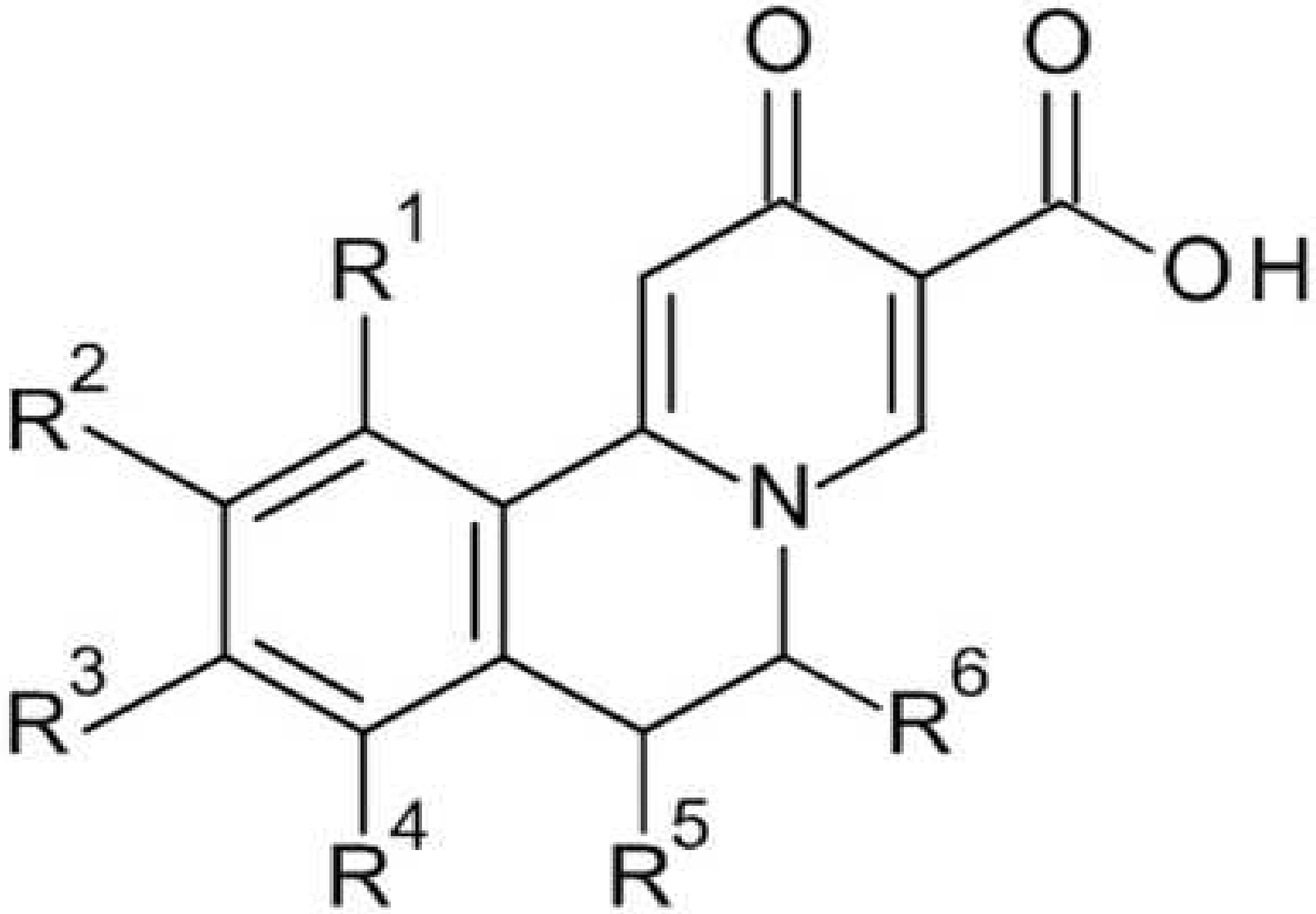
- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐



(I)

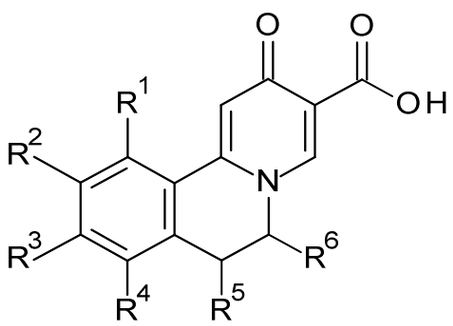
NUEVAS DIHIDROQUINOLIZINONAS PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia y/o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de HBsAg (antígeno de superficie de VHB) y a inhibidores de la producción de ADN de VHB útiles para tratar la infección por VHB.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevas dihidroquinolizinonas que tienen actividad farmacéutica, a su fabricación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso potencial como medicamentos.

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



(I)

en los que R^1 a R^6 son como se describen más adelante, o a sales farmacéuticamente aceptables, o a enantiómeros de los mismos.

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus envuelto de ADN parcialmente bicatenario. El genoma compacto del VHB de 3,2 kb consiste en cuatro marcos abiertos de lectura (ORF) solapantes, que codifica las proteínas del núcleo, la polimerasa (Pol), de la envuelta y las X. El ORF de Pol es el más largo y el ORF de la envuelta está localizado dentro de este, mientras que los ORF de X y del núcleo solapan con el ORF de Pol. El ciclo vital del VHB tiene dos eventos principales: 1) generación de ADN circular cerrado (ADNccc) a partir de AND circular relajado (ADN CR), y 2) transcripción inversa de ARN pregenómico (ARNpg) para producir ADN CR. Antes de la infección de células hospedadoras, el genoma del VHB existe dentro del virión como ADN CR. Se ha determinado que los viriones de VHB son capaces de acceder a las células hospedadoras uniéndose de manera no específica a los proteoglucanos con carga negativa presentes en la superficie de los hepatocitos humanos (Shulze, A., P. Gripon y S. Urban. *Hepatology*, 46, (2007),

1759-68) y a través de unión específica de los antígenos de superficie del VHB (HBsAg) al receptor polipeptídico cotransportador de sodio-taurocolato (NTCP) de hepatocitos (Yan, H. et al., *J Virol*, 87, (2013), 7977-91). Una vez que el virión ha entrado en la célula, los núcleos virales y el ADN CR encapsidado se transportan por medio de factores del hospedador, a través de una señal de localización nuclear, hacia el interior del núcleo a través de los receptores de transporte nuclear Impβ/Impα. Dentro del núcleo, las enzimas reparadoras del ADN convierten en ADN CR en ADNccc. El ADNccc actúa como la plantilla para todos los ARNm virales y como tal, es responsable de la persistencia del VHB en los individuos infectados. Los transcritos producidos a partir de ADNccc se agrupan en dos categorías: ARN pregenómico (ARNpg) y ARN subgenómico. Los transcritos subgenómicos codifican las tres proteínas de envuelta (L, M y S) y la proteína X, y el ARNpg codifica para las proteína Pre-Núcleo; Nucleo, y Pol (Quasdorff, M. y U. Protzer. *J Viral Hepat*, 17, (2010), 527-36). La inhibición de la expresión génica de VHB o de la síntesis de ARN de VHB conduce a la inhibición de la replicación viral del VHB y de la producción de antígenos (Mao, R. et al., *PLoS Pathog*, 9, (2013), e1003494; Mao, R. et al., *J Virol*, 85, (2011), 1048-57). Por ejemplo, se ha demostrado que el IFN-α inhibe la replicación del VHB y la producción de HBsAg virales disminuyendo la transcripción de ARNpg y ARN subgenómico a partir del minicromosoma de ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) del VHB. (Belloni, L. et al., *J Clin Invest*, 122, (2012), 529-37; Mao, R. et al., *J Virol*, 85, (2011), 1048-57). Todos los ARNm virales del VHB están taponados y poliadenilados, y después se exportan al citoplasma para la traducción. En el citoplasma, se inicia el ensamblaje de nuevos viriones y el ARNpg naciente se empaqueta con Pol viral de tal forma que la transcripción inversa de ARNpg, mediante un intermedio de ADN monocatenario, en ARN CD puede comenzar. Las nucleocápsidas maduras que contienen ADN CR están envueltas con lípidos celulares y proteínas virales L, M, y S y después las partículas infecciosas de VHB se liberan mediante brotación en la membrana intracelular (Locarnini, S. *Semin Liver Dis*, (2005), 25 Supl. 1, 9-19). Interesantemente, se producen partículas no infeccioesas que superan en número en gran medida al de los viriones infecciosos. Estas partículas vacías envueltas (L, M y S) se citan como partículas subvirales. De manera importante, ya que las partículas subvirales comparten las mismas proteínas de la envuelta que las partículas infecciosas, se ha barajado la hipótesis de que actúan como señuelos para el sistema inmune del hospedador y se han usado para vacunas contra el VHB. Las proteínas de la envuelta S, M y L se expresan a partir de un solo ORF que contiene tres codones de inicio distintos. Las tres proteínas comparten una secuencia 226aa, el dominio S, y sus extremos C-terminales. M y L tienen dominios pre-S adicionales, Pre-S2, Pre-S2 y Pre-S1, respectivamente. Sin

embargo, es el dominio S el que tiene el epítopo HBsAg (Lambert, C. y R. Prange. *Virol J*, (2007), 4, 45).

El control de la infección viral necesita de una vigilancia estrecha del sistema inmune innato del hospedador que puede responder en cuestión de minutos a horas después de la infección para tener un impacto en el crecimiento inicial del virus y limitar el desarrollo de una infección crónica y persistente. A pesar de los tratamientos actuales disponibles basados en IFN y análogos de nucleótidos y nucleósidos, la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) sigue siendo un problema de salud importante en todo el mundo que implica a unos 350 millones de portadores crónicos que tienen un riesgo mayor de cirrosis hepática y de carcinoma hepatocelular.

La secreción de citocinas antivirales en respuesta a la infección por VHB por parte de los hepatocitos y/o las células inmunes intrahepáticas juega un papel central en la eliminación viral del hígado infectado. Sin embargo, los pacientes infectados crónicamente solo muestran una respuesta inmune débil debido a varias estrategias de escape adoptadas por el virus para inactivar los sistemas de reconocimiento de las células hospedadoras y las posteriores respuestas antivirales.

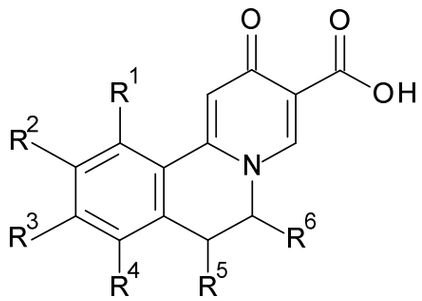
Muchas observaciones demostraron que varias proteínas virales del VHB pueden inactivar la respuesta celular inicial del hospedador interfiriendo con el sistema de señalización de reconocimiento viral y por consiguiente la actividad antiviral del interferón (IFN). Entre estas, la secreción excesiva de partículas subvirales vacías de VHB (SVP, HBsAg) puede participar en el mantenimiento del estado inmunológico tolerante observado en los pacientes infectados de manera crónica (CHB). La exposición persistente a HBsAg y otros antígenos virales puede conducir a la eliminación de linfocitos T específica de VHB o a deterioro funcional progresivo (Kondo et al., *Journal of Immunology* (1993), 150, 4659-4671; Kondo et al. *Journal of Medical Virology* (2004), 74, 425-433; Fisicaro et al. *Gastroenterology*, (2010), 138, 682-93). Además, se ha comunicado que los HBsAg suprimen la función de células inmunes, tales como monocitos, células dendríticas (CD) y linfocitos citolíticos naturales (NK) mediante interacción directa (Op den Brouw et al., *Immunology*, (2009b), 126, 280-9; Woltman et al. *PLoS One*, (2011), 6, e15324; Shi et al. *J Viral Hepat.* (2012), 19, e26-33; Kondo et al. *ISRN Gasteroenterology*, (2013), ID del artículo 935295).

La cuantificación de HBsAg es un biomarcador significativo para el pronóstico y respuesta al tratamiento en la hepatitis B crónica. Sin embargo, lograr la pérdida de HBsAg y la seroconversión se observa raramente en pacientes con infección crónica, pero sigue siendo el fin último de la terapia. Las terapias actuales, tales como con análogos de nucleótidos y nucleósidos son moléculas que inhiben la

síntesis de ADN de VHB pero no se dirigen a nivel de HBsAg. Los análogos de nucleósidos y nucleótidos, incluso con terapias prolongadas, ha demostrado tasas de eliminación de HBsAg comparables a aquellas observadas de manera natural (entre el -1 %-2 %) (Janssen et al., *Lancet,* (2005), 365, 123-9; Marcellin et al. *N. Engl. J. Med.,* (2004), 351, 1206-17; Buster et al. *Hepatology,* (2007), 46, 388-94). Por lo tanto, el uso de HBsAg junto con los niveles de ADN de VHB en pacientes CHB como diana puede mejorar de manera significativa la reactivación inmune y la remisión de pacientes CHB (Wieland, S. F. y F. V. Chisari. *J Virol*, (2005), 79, 9369-80; Kumar et al. *J Virol*, (2011), 85, 987-95; Woltman et al. *PLoS One*, (2011), 6, e15324; Op den Brouw et al. *Immunology*, (2009b), 126, 280-9).

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



(I)

en los que

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6};

R^2 es hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; alcoxi C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; ciano; cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi o fenil-C_xH_{2x}-O-;

R^3 es hidrógeno;

halógeno;

alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor;

ciano;

pirrolidinilo;

amino;

fenil-C_xH_{2x}-*N*(alquilo C_{1-6})-;

alcoxicarbonilpiperazinilo C_{1-6};

o R^7-O- , en el que R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxi y alquenilo C_{2-6}; alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-}

$_{8}$; alquilcarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfanil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilsulfonil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; cianoalquilo C_{1-6}; cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; cianocicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; fenilalquilo C_{1-6}; pirrolidincarbonilalquilo C_{1-6}; alquinilo C_{2-6}; hidroxialquilo C_{1-6} alquinilo C_{2-6}; aminoalcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; dialquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; carboxialquilo C_{1-6}; o alcoxicarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; heteroarilalquilo C_{1-6}, en el que el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico que contiene *N*; o heterocicloalquilalquilo C_{1-6}, en el que el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, ciano o alcoxi C_{1-6};

siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; cicloalquilo C_{3-7}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor o alquilo C_{1-6}; o fenil-C_xH_{2x}-;

x es 1-6;

siempre que se excluyan el ácido 6-metil-2-oxo-9-pirrolidin-1-il-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico; el ácido 9-fluoro-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico; y el ácido 9,10-difluoro-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

La invención también se refiere a su fabricación, a medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y a su producción así como al uso de compuestos de fórmula I como inhibidores de HBsAg e inhibidores de la producción de ADN de VHB. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento o profilaxis de la infección por VHB.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo C_{1-6}” solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, *terc*-butilo y similares. Los grupos “alquilo C_{1-6}” particulares son metilo, etilo, isopropilo y *terc*-butilo.

El término “alquenilo C_{2-6}” indica un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6, en particular de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, vinilo, propenilo, alilo, butenilo y similares. Un grupo “alquenilo C_{2-6}” particular es alilo y vinilo.

El término “alquinilo C_{2-6}” indica un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6, en particular de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, propargilo, butinilo y similares. Los grupos "alquinilo C_{2-6}" particulares son etinilo y 1-propinilo.

El término “C_xH_{2x}” solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6, en particular, de 2 a 4 átomos de carbono.

El término “cicloalquilo C_{3-7}”, solo o en combinación se refiere a un anillo de carbono saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, en particular de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los grupos “cicloalquilo C_{3-7}” particulares son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “alcoxi C_{1-6}” solo o en combinación significa un grupo alquilo C_{1-6}-O-, en el que el “alquilo C_{1-6}” es como se define anteriormente; por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, 2-butoxi, *terc*-butoxi y similares. Los grupos “alcoxi C_{1-6}” son metoxi y etoxi y más particularmente, metoxi.

El término "heteroarilo monocíclico" indica un sistema monoanillo heterocíclico aromático monovalente de 5 a 8 átomos de anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de los átomos carbono. Los ejemplos de restos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, isotiazolilo y similares.

La expresión “heteroarilo monocíclico que contiene *N*” se refiere a un heteroarilo monocíclico en el que al menos uno de los heteroátomos es N. Los ejemplos para heteroarilo monocíclico que contiene *N* son pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, isotiazolilo y similares. Los grupos “heteroarilo monocíclicos que contienen *N*” particulares son imidazolilo, pirazolilo y triazolilo, y más particularmente imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo.

La expresión “heterocicloalquilo monocíclico” es un sistema de anillos monocíclicos saturados o parcialmente insaturados de 3 a 7 átomos de anillo, que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de los átomos carbono. Los ejemplos para heterocicloalquilo monocíclico son aziridinilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo,

homopiperazinilo, u oxazepanilo. Los grupos “heterocicloalquilo monocíclicos” particulares son morfolinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, y más particularmente pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, tetrahidropiran-4-ilo y morfolin-1-ilo.

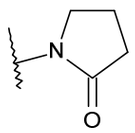
El término “amino”, solo o en combinación, se refiere a amino primario ($-NH_2$), secundario (-NH-) o terciario ().

El término “carbonilo” solo o en combinación se refiere al grupo -C(O)-.

El término “ciano” solo o en combinación se refiere al grupo -CN.

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo. Un halógeno es en particular flúor, cloro o bromo.

El término “hidroxi” solo o en combinación se refiere al grupo -OH.

El término “2-oxo-pirrolidinilo” solo o en combinación se refiere al grupo  .

El término “sulfonilo” solo o en combinación se refiere al grupo $-S(O)_2-$.

El término “alquilamino C_{1-6}” se refiere a un grupo amino tal como se define anteriormente en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo amino está sustituido por un grupo alquilo C_{1-6}.

El término “alquilsulfonil C_{1-6}” se refiere a un grupo alquilo C_{1-6}-$S(O)_2$-, en el que el “alquilo C_{1-6}” es como se define anteriormente.

El término “aminocarbonilo” se refiere a un grupo amino-C(O)-, en el que el “amino” es como se define anteriormente.

El término “cianocicloalquilo C_{3-7}” se refiere a un grupo cicloalquilo C_{3-7} tal como se define anteriormente en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo C_{3-7} se sustituye por un grupo ciano.

El término “pirrolidincarbonilo” se refiere a un grupo pirrolidinilo-C(O)-.

El término “enantiómero” indica dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

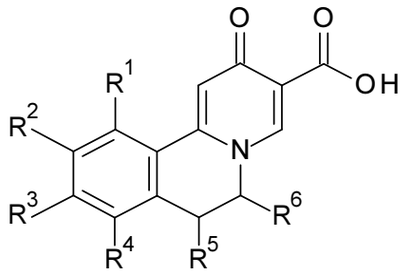
Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido o sales de adición de base convencionales que mantienen la efectividad y propiedades biológicas de los compuestos de fórmula I y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicas. Las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellas derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácido *p*-

toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, y similares. Las sales de adición de base incluyen aquellas derivadas de hidróxidos de amonio, potasio, sodio y amonio cuaternario, tales como por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico en una sal es una técnica bien conocida para los químicos farmacéuticos para obtener estabilidad física y química, higroscopicidad, fluidez y solubilidad mejoradas de los compuestos. Se describe, por ejemplo, en Bastin R.J., *et al*., Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435; o en Ansel, H., *et al*., En: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 6ª ed. (1995), págs. 196 y 1456-1457. En particular son las sales de sodio de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula general I que contienen uno o más centros quirales pueden estar presentes como racematos, mezclas diastereoméricas, o isómeros independientes ópticamente activos. Los racematos pueden separarse de acuerdo con métodos conocidos en enantiómeros. En particular, las sales diaestereoméricas que pueden separarse mediante cristalización se forman a partir de las mezclas racémicas mediante reacción con un ácido ópticamente activo, tal como, por ejemplo, ácido D- o L- tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido canforsulfónico.

INHIBIDORES DE HBsAg

La presente invención proporciona (i) compuestos de fórmula I:



(I)

en los que

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6};

R^2 es hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; alcoxi C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; ciano; cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi o fenil-C_xH_{2x}-O-;

R^3 es hidrógeno;

halógeno;

alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor;
ciano;
pirrolidinilo;
amino;
fenil-C_xH_{2x}-*N*(alquilo C_{1-6})-;
alcoxicarbonilpiperazinilo C_{1-6};
o R^7-O- , en el que R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxi y alquenilo C_{2-6}; alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-8}; alquilcarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfanil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilsulfonil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; cianoalquilo C_{1-6}; cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; cianocicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; fenilalquilo C_{1-6}; pirrolidincarbonilalquilo C_{1-6}; alquinilo C_{2-6}; hidroxialquilo C_{1-6} alquinilo C_{2-6}; aminoalcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; dialquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; carboxialquilo C_{1-6}; o alcoxicarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; heteroarilalquilo C_{1-6}, en el que el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico que contiene *N*; o heterocicloalquilalquilo C_{1-6}, en el que el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, ciano o alcoxi C_{1-6};

siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; cicloalquilo C_{3-7}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor o alquilo C_{1-6}; o fenil-C_xH_{2x}-;

x es 1-6;

siempre que se excluyan el ácido 6-metil-2-oxo-9-pirrolidin-1-il-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico, el ácido 9-fluoro-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico, y el ácido 9,10-difluoro-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico ;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (ii) un compuesto de fórmula I, en los que

R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, metilamino, metoxi o etoxi;

R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometoxi, ciano, ciclopropilo, hidroxi o fenilmetil-O-;

R^3 es hidrógeno, bromo, metilo, propilo, trifluorometilo, ciano, fenilmetil-*N*(metil)-, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi,

isobutoxi, difluorometilmetil-O-, difluorometiletil-O-, trifluorometoxi, trifluorometilmetil-O-, trifluorometiletil-O-, etildifluorometil-O-, vinildifluorometil-O-, propargil-O-, hidroximetilpropargil-O-, metoxietil-O-, metoxipropil-O-, metoxibutil-O-, etoxietil-O-, metoxietil-O-etil-O-, aminoetil-O-, aminopentil-O-, aminohexil-O-, aminooctil-O-, *terc*-butoxicarbonilaminopentil-O-, *terc*-butoxicarbonilaminohexil-O-, *terc*-butoxicarbonilaminooctil-O-, metilcarbonilaminoetil-O-, metilcarbonilaminopentil-O-, metilsulfonilaminoetil-O-, metilsulfonilaminopentil-O-, metilsulfoniletil-O-, metilsulfonilpropil-O-, metilsulfanilpropil-O-, cianopropil-O-, cianociclopropilmetil-O-, ciclopropilmetil-O-, ciclohexiletil-O-, hidroxietil-O-, hidroxipropil-O-, hidroxi-dimetilpropil-O-, hidroxi-difluoropropil-O-, hidroxibutil-O-, hidroxipentil-O-, hidroxihexil-O-, aminoetil-O-propil-O-, etilamino-etil-O-propil-O-, imidazoliletil-O-, pirazolopropil-O-, triazolilpropil-O-, morfoliniletil-O-, morfolinilpropil-O-, (2-oxo-pirrolidinil)etil-O-, (2-oxo-pirrolidinil)propil-O-, fenilmetil-O-, feniletil-O-, pirrolidiniletil-O-, pirrolidinilpropil-O-, pirrolidinilcarbonilmetil-O-, tetrahidropiranilmetil-O- o carboxipropil-O-;

R^4 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metil o ciano;

siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, trifluorometilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metilciclopropilo o fenilmetilo;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (iii) un compuesto de fórmula I, en el que,

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6};

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi o fenil-C_xH_{2x}-O-;

R^3 es hidrógeno;

halógeno;

alquilo C_{1-6};

ciano;

fenil-C_xH_{2x}-*N*(alquilo C_{1-6})-;

alcoxicarbonilpiperazinilo C_{1-6};

o R^7-O- , en el que R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxi y alquenilo C_{2-6}; alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-8}; alquilcarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfanil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilsulfonil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; cianoalquilo C_{1-6}; cicloalquil C_{3-7} alquilo

C_{1-6}; cianocicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; fenilalquilo C_{1-6}; pirrolidincarbonilalquilo C_{1-6}; alquinilo C_{2-6}; hidroxialquilo C_{1-6} alquinilo C_{2-6}; aminoalcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; carboxialquilo C_{1-6}; alcoxicarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; heteroarilalquilo C_{1-6}, en el que el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico que contiene *N*; o heterocicloalquilalquilo C_{1-6}, en el que el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o ciano;

siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-6} cicloalquilo C_{3-7}; o fenil-C_xH_{2x}-;

x es 1-6;

siempre que se excluyan al ácido 9-fluoro-6-metil-2-oxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

y al ácido 9,10-difluoro-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (iv) un compuesto de fórmula I, en los que

R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilamino, metoxi o etoxi;

R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropilo, hidroxi o fenilmetil-O-;

R^3 es hidrógeno, bromo, metilo, propilo, ciano, fenilmetil-*N*(metil)-, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, difluorometilmetil-O-, difluorometiletil-O-, trifluorometilmetil-O-, etildifluorometil-O-, vinildifluorometil-O-, propargil-O-, hidroximetilpropargil-O-, metoxietil-O-, metoxipropil-O-, metoxibutil-O-, etoxietil-O-, metoxietil-O-etil-O-, aminoetil-O-, aminopentil-O-, aminohexil-O-, aminooctil-O-, *terc*-butoxicarbonilaminopentil-O-, *terc*-butoxicarbonilaminohexil-O-, *terc*-butoxicarbonilaminooctil-O-, metilcarbonilaminoetil-O-, metilcarbonilaminopentil-O-, metilsulfonilaminoetil-O-, metilsulfonilaminopentil-O-, metilsulfoniletil-O-, metilsulfonilpropil-O-, metilsulfanilpropil-O-, cianopropil-O-, cianociclopropilmetil-O-, ciclopropilmetil-O-, ciclohexiletil-O-, hidroxietil-O-, hidroxipropil-O-, hidroxi-dimetilpropil-O-, hidroxi-difluoropropil-O-, hidroxibutil-O-, hidroxipentil-O-, hidroxihexil-O-, aminoetil-O-propil-O-, etilamino-etil-O-propil-O-, imidazoliletil-O-, pirazolopropil-O-, triazolilpropil-O-, mofoliniletil-O-, morfolinilpropil-O-, (2-oxo-pirrolidinil)etil-O-, (2-oxo-pirrolidinil)propil-O-, fenilmetil-O-, feniletil-O-, pirrolidiniletil-O-, pirrolidinilpropil-O-, pirrolidinilcarbonilmetil-O-, tetrahidropiranilmetil-O- o carboxipropil-O-;

R^4 es hidrógeno, cloro, bromo, metil o ciano;

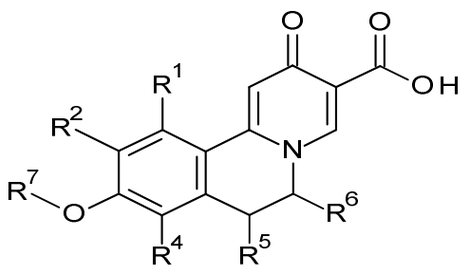
siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, trifluorometilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metilciclopropilo o fenilmetilo;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (v) un compuesto de fórmula IA,



(IA)

en el que,

R^1 es hidrógeno, halógeno o alcoxi C_{1-6};

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi o fenil-C_xH_{2x}-O-;

R^4 es hidrógeno o halógeno;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-6} cicloalquilo C_{3-7}; o fenil-C_xH_{2x}-;

R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxi y etenilo; alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-8}; alquilcarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfanil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilsulfonil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; cianoalquilo C_{1-6}; cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; cianocicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; fenilalquilo C_{1-6}; pirrolidincarbonilalquilo C_{1-6}; alquinilo C_{2-6}; hidroxialquilo C_{1-6} alquinilo C_{2-6}; aminoalcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; carboxialquilo C_{1-6}; alcoxicarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; heteroarilalquilo C_{1-6}, en el que el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico que contiene *N*; o heterocicloalquilalquilo C_{1-6}, en el que el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico;

x es 1-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (vi) un compuesto de fórmula IA, en el que,

R^1 es hidrógeno, flúor, cloro o metoxi;

R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropilo, hidroxi o fenilmetil-O-;

R^4 es hidrógeno o cloro;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, trifluorometilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metilciclopropilo o fenilmetilo;

R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, difluorometilmetilo, difluorometiletilo, trifluorometilmetilo, etildifluorometilo, vinildifluorometilo, propargilo, hidroximetilpropargilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoxietilo, metoxietil-O-etilo, aminoetilo, aminopentilo, aminohexilo, aminooctilo, *terc*-butoxicarbonilaminopentilo, *terc*-butoxicarbonilaminohexilo, *terc*-butoxicarbonilaminooctilo, metilcarbonilaminoetilo, metilcarbonilaminopentilo, metilsulfonilaminoetilo, metilsulfonilaminopentilo, metilsulfoniletilo, metilsulfonilpropilo, metilsulfanilpropilo, cianopropilo, cianociclopropilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclohexiletilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxi-dimetilpropilo, hidroxi-difluoropropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, aminoetil-O-propilo, etilamino-etil-O-propilo, imidazoliletilo, pirazolopropilo, triazolilpropilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, (2-oxo-pirrolidinil)etilo, (2-oxo-pirrolidinil)propilo, fenilmetilo, feniletilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, pirrolidinilcarbonilmetilo, tetrahidropiranilmetilo o carboxipropilo;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (vii) un compuesto de fórmula IA, en el que,

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 es alquilo C_{1-6}, halógeno o cicloalquilo C_{3-7};

R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^6 es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-7};

R^7 es alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} o fenilalquilo C_{1-6};

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (viii) un compuesto de fórmula IA, en el que,

R^1 es hidrógeno, flúor o cloro;

R^2 es metilo, etilo, flúor, cloro o ciclopropilo;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo o metilciclopropilo;

R^7 es metilo, etilo, metoxietilo, metoxipropilo o fenilmetilo;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (ix) un compuesto de fórmula IA, en los que

R^1 es hidrógeno;

R^2 es alcoxi C_{1-6},

R^4 es hidrógeno o halógeno;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-6} cicloalquilo C_{3-7}; o fenil-C_xH_{2x}-;

R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxi y alquenilo C_{2-6}; alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-8}; alquilcarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfanil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilsulfonil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; cianoalquilo C_{1-6}; cianocicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; fenilalquilo C_{1-6}; pirrolidincarbonilalquilo C_{1-6}; alquinilo C_{2-6}; hidroxialquilo C_{1-6} alquinilo C_{2-6}; aminoalcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; carboxialquilo C_{1-6}; alcoxicarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; imidazolilalquilo C_{1-6}; pirazolilalquilo C_{1-6}; triazolilalquilo C_{1-6}; morfolinilalquilo C_{1-6}; (2-oxo-pirrolidinil)alquilo C_{1-6}; pirrolidinilalquilo C_{1-6}; o tetrahidropiranilalquilo C_{1-6};

x es 1-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (x) un compuesto de fórmula IA, en el que,

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metoxi; etoxi o propoxi;

R^4 es hidrógeno o cloro;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, trifluorometilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metilciclopropilo o fenilmetilo;

R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, difluorometilmetilo, difluorometiletilo, trifluorometilmetilo, etildifluorometilo, vinildifluorometilo, propargilo, hidroximetilpropargilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoxietilo, metoxietil-O-etilo, aminoetilo, aminopentilo, aminohexilo, aminooctilo, *terc*-butoxicarbonilaminopentilo, *terc*-butoxicarbonilaminohexilo, *terc*-butoxicarbonilaminooctilo, metilcarbonilaminoetilo, metilcarbonilaminopentilo, metilsulfonilaminoetilo, metilsulfonilaminopentilo, metilsulfoniletilo, metilsulfonilpropilo, metilsulfanilpropilo, cianopropilo, cianociclopropilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclohexiletilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxi-dimetilpropilo, hidroxi-difluoropropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, aminoetil-O-propilo, etilamino-etil-O-propilo, imidazoliletilo, pirazolopropilo, triazolilpropilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, (2-oxo-pirrolidinil)etilo, (2-oxo-pirrolidinil)propilo, fenilmetilo, feniletilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, pirrolidinilcarbonilmetilo, tetrahidropiranilmetilo o carboxipropilo;
o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (xi) un compuesto de fórmula IA, en los que

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 es halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7};

R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^6 es alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor;
cicloalquilo C_{3-7} o alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-7};

R^7 es alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor e hidroxi, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-8}; alquilcarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfanil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilsulfonil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; fenilalquilo C_{1-6}; alquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alcoxicarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; morfolinilalquilo C_{1-6} o tetrahidropiranilalquilo C_{1-6};
o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (xii) un compuesto de fórmula IA, en el que,

R^1 es hidrógeno, flúor, o cloro;

R^2 es flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o ciclopropilo;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, trifluorometilmetilo, ciclobutilo o metilciclopropilo;

R^7 es metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, difluorometilmetilo, difluorometiletilo, trifluorometilmetilo, etildifluorometilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, aminohexilo, aminooctilo, *terc*-butoxicarbonilaminopentilo, *terc*-butoxicarbonilaminooctilo, metilcarbonilaminopentilo, metilsulfonilaminopentilo, metilsulfonilpropilo, metilsulfanilpropilo, hidroxipropilo, hidroxi-dimetilpropilo, hidroxi-difluoropropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, etilamino-etil-O-propilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, fenilmetilo o tetrahidropiranilmetilo;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (xiii) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^1 es hidrógeno.

Otra realización de la presente invención es (xiv) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^2 es halógeno o alcoxi C_{1-6}.

Una realización adicional de la presente invención es (xv) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^2 es cloro o metoxi.

Otra realización de la presente invención es (xvi) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^5 es hidrógeno.

Otra realización de la presente invención es (xvii) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^6 es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-7}.

Una realización adicional de la presente invención es (xv) un compuesto de fórmula IA o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^6 es etilo, isopropilo, *terc*-butilo o metilciclopropilo.

Otra realización de la presente invención es (xix) un compuesto de fórmula IA o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^7 es alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6}.

Una realización adicional de la presente invención es (xx) un compuesto de fórmula IA o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^7 es metoxietilo, metoxipropilo, hidroxidimetilpropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, aminobutilo, aminopentilo o aminohexilo.

Otra realización de la presente invención es (xxi) un compuesto de fórmula I, en el que,

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6};

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6};

R^3 es hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6}; ciano; alcoxicarbonilpiperazinilo C_{1-6} o fenil-C_xH_{2x}-*N*(alquilo C_{1-6})-, en el que x es 1-8;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o ciano;

siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es alquilo C_{1-6};

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (xxii) un compuesto de fórmula I, en el que,

R^1 es hidrógeno, bromo, metilamino o etoxi;

R^2 es hidrógeno, metilo o metoxi;

R^3 es hidrógeno, bromo, metilo, propilo, ciano, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo o fenilmetil-*N*(metilo)-;

R^4 es hidrógeno, bromo, metil o ciano;

siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es metilo o etilo;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (xxiii) un compuesto de fórmula I, en el que,

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6};

R^2 es hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por flúor; alcoxi C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por flúor; ciano; cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi o fenil-C_xH_{2x}-O-;

R^3 es hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por flúor; ciano; morfolinilo; pirrolidinilo; fenil-C_xH_{2x}-N(alquilo C_{1-6})-; alcoxicarbonilpiperazinilo C_{1-6}; o

R^7-O-;

en el que R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por flúor; o R^8-C_xH_{2x}-;

en el que R^8 es alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-C_xH_{2x}-O-, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, aminocarbonilo, ciano, cianocicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}, dialquilamino C_{1-6}, hidroxi, imidazolilo, morfolinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, fenilo, pirrolidinilo, pirrolidinilcarbonilo o tetrahidropiranilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o ciano;

siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por flúor; cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquilo C_{3-7}-C_xH_{2x}-;

x es 1-6;

siempre que se excluyan el ácido 6-metil-2-oxo-9-pirrolidin-1-il-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico, el ácido 9-fluoro-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico, y el ácido 9,10-difluoro-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico ;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (xxiv) un compuesto de fórmula I, en el que,

R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, metilamino, metoxi o etoxi;

R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometoxi, ciano, ciclopropilo, hidroxi o fenilmetil-O-;

R^3 es hidrógeno, bromo, metilo, propilo, trifluorometilo, ciano, morfolinilo, pirrolidinilo, fenilmetil-N(metil)-, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, butoxi, difluorometilmetil-O-, difluorometiletil-O-, trifluorometoxi, trifluorometilmetil-O-, trifluorometiletil-O-, metoxietil-O-, metoxipropil-

O-, etoxietil-O-, metoxietil-O-etil-O-, metilcarbonilaminoetil-O-, metilsulfonilaminoetil-O-, metilsulfoniletil-O-, aminocarbonilmetil-O-, cianometil-O-, cianopropil-O-, cianociclopropilmetil-O-, ciclopropilmetil-O-, ciclohexiletil-O-, dietilaminoetil-O-, hidroxietil-O-, hidroxipropil-O-, hidroxi-2,2-dimetilpropil-O-, imidazoliletil-O-, mofoliniletil-O-, 2-oxo-pirrolidin-1-iletil-O-, fenilmetil-O-, feniletil-O-, pirrolidiniletil-O-, pirrolidincarbonilmetil-O- o tetrahidropiran-4-ilmetil-O-;

R^4 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metil o ciano;

siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopropilmetilo;

siempre que se excluya al ácido 6-metil-2-oxo-9-pirrolidin-1-il-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (xxv) un compuesto de fórmula I, en el que,

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6};

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi o fenil-C_xH_{2x}-O-;

R^3 es hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6}; ciano; fenil-C_xH_{2x}-N(alquilo C_{1-6})-; alcoxicarbonilpiperazinilo C_{1-6}; o

R^7-O-;

en el que R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por flúor; o R^8-C_xH_{2x}-;

en el que R^8 es alcoxi C_{1-6}. alcoxi C_{1-6}-C_xH_{2x}-O-, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, ciano, cianocicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi, imidazolilo, morfolinilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, fenilo, pirrolidinilo, pirrolidinilcarbonilo o tetrahidropiran-4-ilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o ciano;

siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por flúor; o cicloalquilo C_{3-7};

x es 1-6;

siempre que se excluyan al ácido 9-fluoro-6-metil-2-oxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

y al ácido 9,10-difluoro-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (xxvi) un compuesto de fórmula I, en el que,

R^1 es hidrógeno, cloro, bromo, metilamino, metoxi o etoxi;

R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropilo, hidroxi o fenilmetil-O-;

R^3 es hidrógeno, bromo, metilo, propilo, ciano, fenilmetil-N(metil)-, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, butoxi, difluorometilmetil-O-, trifluorometilmetil-O-, metoxietil-O-, metoxipropil-O-, etoxietil-O-, metoxietil-O-etil-O-, metilcarbonilaminoetil-O-, metilsulfonilaminoetil-O-, metilsulfoniletil-O-, cianometil-O-, cianopropil-O-, cianociclopropilmetil-O-, ciclopropilmetil-O-, ciclohexiletil-O-, hidroxietil-O-, hidroxipropil-O-, hidroxi-2,2-dimetilpropil-O-, imidazoliletil-O-, mofoliniletil-O-, 2-oxo-pirrolidin-1-iletil-O-, fenilmetil-O-, feniletil-O-, pirrolidiniletil-O-, pirrolidincarbonilmetil-O- o tetrahidropiran-4-ilmetil-O-;

R^4 es hidrógeno, cloro, bromo, metil o ciano;

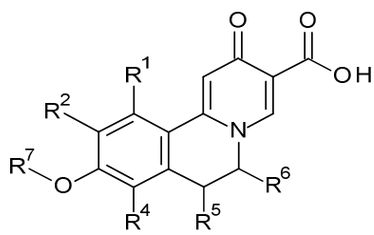
siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, trifluorometilo o ciclopropilo;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Otra realización de la presente invención es (xxvii) un compuesto de fórmula IA



(IA)

en el que,

R^1 es hidrógeno, halógeno o alcoxi C_{1-6};

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi o fenil-C_xH_{2x}-O-;

R^4 es hidrógeno o halógeno;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por flúor; o

cicloalquilo C_{3-7};

R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por flúor; o R^8-C_xH_{2x}-;

en el que R^8 es alcoxi C_{1-6}. alcoxi C_{1-6}-C_xH_{2x}-O-, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, ciano, cianocicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi, imidazolilo, morfolinilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, fenilo, pirrolidinilo, pirrolidinilcarbonilo o tetrahidropiran-4-ilo;

x es 1-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (xxviii) un compuesto de fórmula IA o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que,

R^1 es hidrógeno, cloro o metoxi;

R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropilo, hidroxi o fenilmetil-O-;

R^4 es hidrógeno o cloro;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, trifluorometilo o ciclopropilo;

R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, butilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, metoxietil-O-etilo, metilcarbonilaminoetilo, metilsulfonilaminoetilo, metilsulfoniletilo, cianometilo, cianopropilo, cianociclopropilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclohexiletilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxi-2,2-dimetilpropilo, imidazoliletilo, morfoliniletilo, 2-oxo-pirrolidin-1-iletilo, fenilmetilo, feniletilo, pirrolidiniletilo, pirrolidincarbonilmetilo o tetrahidropiran-4-ilmetilo.

Otra realización de la presente invención es (xxix) un compuesto de fórmula IA o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que,

R^1 es hidrógeno;

R^2 es halógeno;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es alquilo C_{1-6};

R^7 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6}-C_xH_{2x}-;

x es 1-6.

Otra realización de la presente invención es (xxx) un compuesto de fórmula IA o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que,

R^1 es hidrógeno;

R^2 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7};

R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es alquilo C_{1-6};

R^7 es alquilo C_{1-6}o fenilo-C_xH_{2x}-;

x es 1-6.

Otra realización de la presente invención es (xxxi) un compuesto de fórmula IA o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que,

R^1 es hidrógeno;

R^2 es alcoxi C_{1-6},

R^4 es hidrógeno o halógeno;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por flúor; o

cicloalquilo C_{3-7},

R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por flúor; o R^8-C_xH_{2x}-;

en el que R^8 es alcoxi C_{1-6}. alcoxi C_{1-6}-C_xH_{2x}-O-, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, ciano, cianocicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi, imidazolilo, morfolinilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, fenilo, pirrolidinilo, pirrolidinilcarbonilo o tetrahidropiran-4-ilo;

x es 1-6.

Una realización adicional de la presente invención es (xxxii) un compuesto de fórmula IA o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que,

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metoxi, etoxi o propoxi;

R^4 es hidrógeno o cloro;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, trifluorometilo o ciclopropilo;

R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, butilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, metoxietil-O-etilo, metilcarbonilaminoetilo, metilsulfonilaminoetilo, metilsulfoniletilo, cianometilo, cianopropilo, cianociclopropilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclohexiletilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxi-2,2-dimetilpropilo, imidazoliletilo, morfoliniletilo, 2-oxo-pirrolidin-

1-iletilo, fenilmetilo, feniletilo, pirrolidiniletilo, pirrolidincarbonilmetilo o tetrahidropiran-4-ilmetilo.

Otra realización de la presente invención es (xxxiii) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que,

R^1 es hidrógeno;

R^2 es alcoxi C_{1-6},

R^3 es alcoxi C_{1-6},

R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^6 es hidrógeno.

Otra realización de la presente invención es (xxxiv) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que,

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6};

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6};

R^3 es hidrógeno, bromo, alquilo C_{1-6}, alcoxicarbonilpiperazinilo C_{1-6}, ciano o fenil-C_xH_{2x}-N(alquilo C_{1-6})-;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o ciano;

siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es alquilo C_{1-6};

x es 1-6.

Una realización adicional de la presente invención es (xxxv) un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que,

R^1 es hidrógeno, bromo, metilamino o etoxi;

R^2 es hidrógeno, metilo o metoxi;

R^3 es hidrógeno, bromo, metilo, propilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, ciano o fenilmetil-N(metilo)-;

R^4 es hidrógeno, bromo, metil o ciano;

siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es metilo o etilo.

Los compuestos particulares de fórmula I de acuerdo con la invención son los siguientes:

ácido 9-benciloxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-hidroxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9,11-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-etoxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (-)-9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (-)-9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (-)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-9-isopropoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-feniletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-butoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-(2-ciclohexiletoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-prop-2-inoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-10-metoxi-9-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-9-(2-hidroxietoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (-)-6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9-(3-hidroxipropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9-(2-imidazol-1-iletoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(3-cianopropoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metilsulfoniletoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9-[2-(metanosulfonamido)etoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[(1-cianociclopropil)metoxi]-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(2-acetamidoetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dimetoxi-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (6*R*)-(+)-6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (6*S*)-(-)-6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-metoxi-6,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dietoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-etoxi-6-metil-10-hidroxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dietoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 2-oxo-9,10-dipropoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (-)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 8-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 8-cloro-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10-benciloxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10-etoxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-metoxi-6-metil-2-oxo-10-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6,10-dietil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (-)-10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-ciclopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (-)-6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (-)-6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (-)-10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (-)-10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10-fluoro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 11-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(2,2-difluoro-3-hidroxi-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6, 7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6, 7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(3-hidroxipropoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)6-isopropil-10-metoxi-9-(4-metoxibutoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibutoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibut-2-inoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido (+)-9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido (-)-9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(8-aminooctoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido (+)-9-(8-aminooctoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido (-)-9-(8-aminooctoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido (+)-9-(5-aminopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido (-)-9-(5-aminopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(5-acetamidopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-[5-(metanosulfonamido)pentoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(2-aminoetoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[3-(2-aminoetoxi)propoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-[3-[2-(etilamino)etoxi]propoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(3,3-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoroaliloxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-ciclobutil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-bencil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (*6R*,7S**)-10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (*6R*,7R**)-10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (-)-10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirazol-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-*terc*-butil-9-(3-carboxipropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 11-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-9-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-[bencil(metil)amino]-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-metil-11-(metilamino)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-bromo-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-ciano-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 8-bromo-11-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 8-ciano-11-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-9,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-8,9-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable enantiómero o diastereómero de los mismos.

Más particularmente, la invención se refiere a los siguientes compuestos de fórmula I:

ácido 9-benciloxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-butoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (6*R*)-(+)-6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6,10-dietil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-fluoro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(2,2-difluoro-3-hidroxi-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6, 7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(3-hidroxipropoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-isopropil-10-metoxi-9-(4-metoxibutoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibutoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(5-acetamidopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-[5-(metanosulfonamido)pentoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-[3-[2-(etilamino)etoxi]propoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(3,3-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-ciclobutil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (*6R*,7S**)-10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

o sales farmacéuticamente aceptables, enantiómero o diastereómero de los mismos.

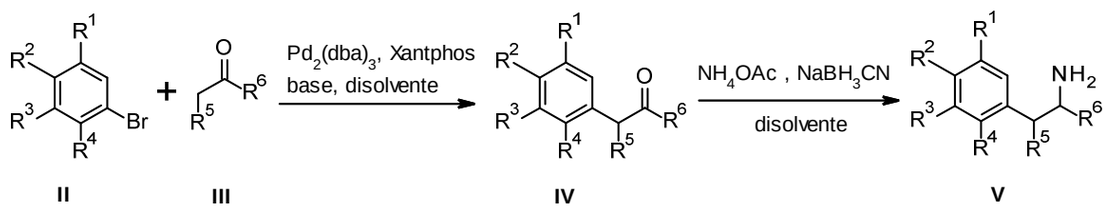
SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier medio convencional. Los procesos adecuados para sintetizar estos compuestos así como sus materiales se partida se proporcionan en los esquemas a continuación y en los ejemplos. Todos los sustituyentes, en particular, de R^1 a R^8 y x son como se definen anteriormente a menos que se indique lo contrario. Además, y a menos que se afirme explícitamente lo contrario, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos tienen los significados bien conocidos para un experto habitual en la química orgánica.

Ruta sintética general para intermedios (Esquema 1)

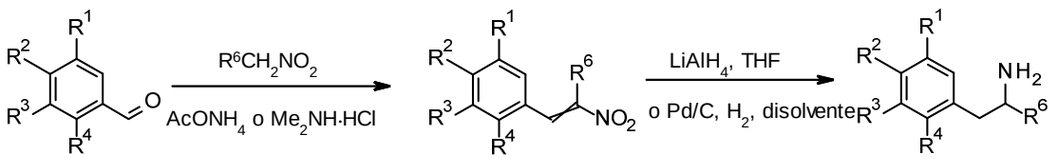
Esquema 1

Método 1)



II III IV V

Método 2)



VI VII V-1

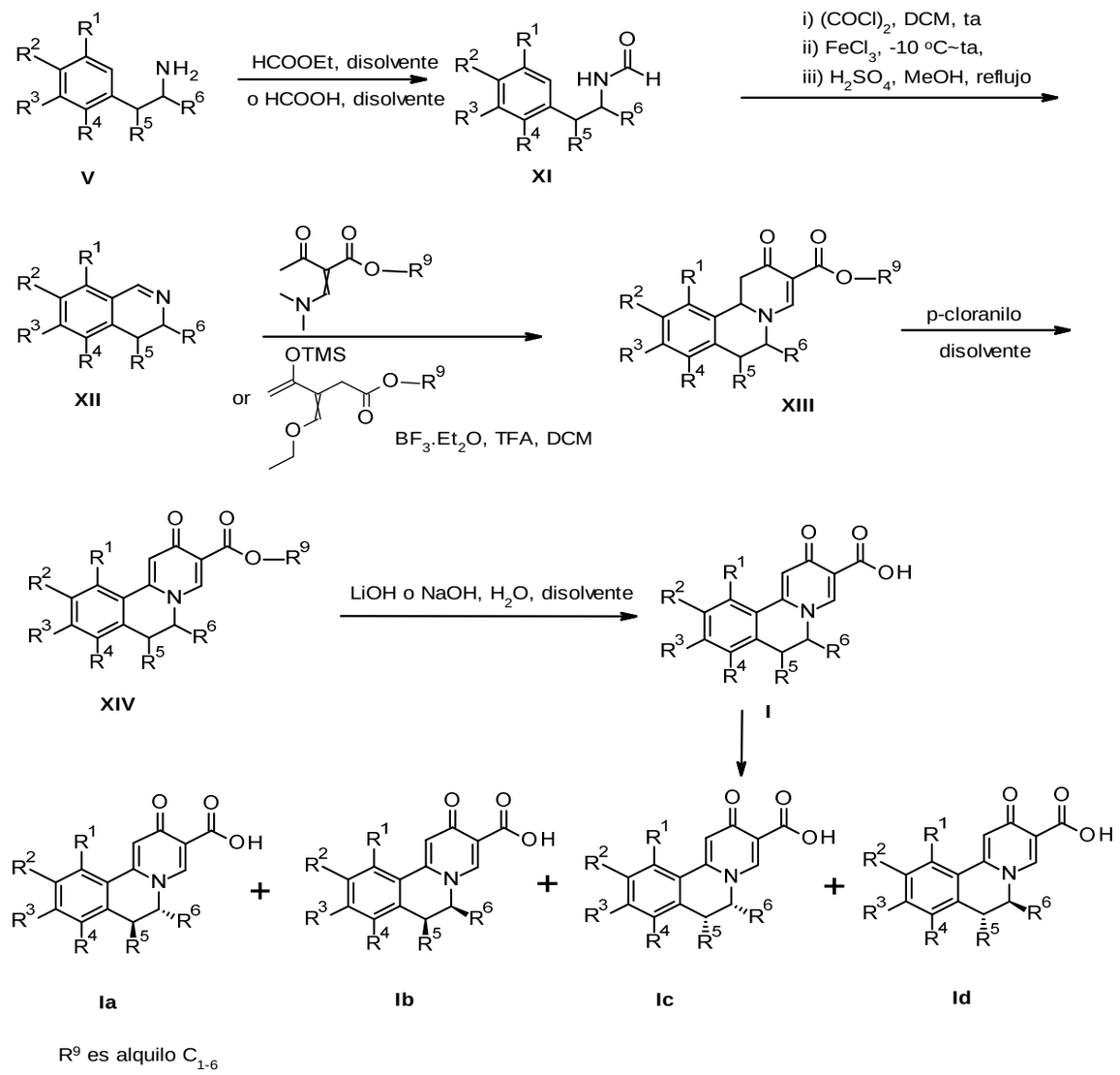
Pueden prepararse intermedios de acuerdo con el Esquema 1.

Por el Método 1), la reacción de acoplamiento de **II** con **III** produce **IV**. La reacción puede llevar a cabo en presencia de catalizador de Pd tal como $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ o $PdCl_2(PPh_3)_2$, un ligando tal como Xantphos, y una base adecuada, tal como t-BuONa, Na_2CO_3 o Cs_2CO_3, en un disolvente adecuado tal como THF, tolueno o 1,4-dioxano de temperatura ambiente a 130 ºC. La aminación reductiva de **IV** produce Compuesto **V**.

Por el Método 2), el compuesto **VI** reacciona con nitroalcano en presencia de acetato de amonio o de clorhidrato de dimetilamina se produce **VII**, que se reduce mediante $LiAlH_4$ o sufre hidrogenación en presencia de Pd/C para dar **V-1**.

Ruta general sintética para los Compuestos **I, Ia**, **Ib**, **Ic** y **Id** (Esquema 2)

Esquema 2

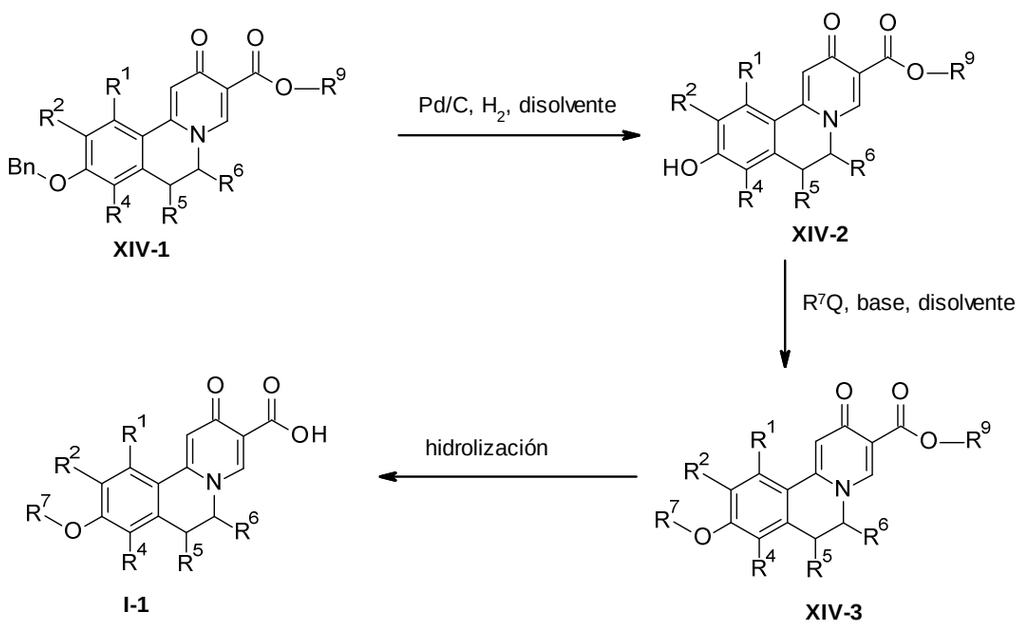


El compuesto de fórmula **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic** y **Id** puede prepararse de acuerdo con el Esquema 2. El compuesto **V** se calienta con formato de etilo o ácido fórmico en un disolvente, tal como etanol o dioxano produciéndose Compuesto **XI**. El Compuesto **XI** se trata con cloruro de oxalilo seguido de $FeCl_3$ de -10 ºC hasta temperatura ambiente, y después, después de la separación, el intermedio se calienta con una solución concentrada de H_2SO_4 en metanol para dar Compuesto **XII**. El Compuesto **XII** reacciona con (dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de alquilo C_{1-6} en un disolvente tal como DMSO, DMF, etanol, o reacciona con (etoximetilen)-4-trimetilsililoxi-pent-4-enoato de alquilo C_{1-6}, $BF_3 \cdot Et_2O$ y TFA en DCM para dar Compuesto **XIII**. Después de deshidrogenación con *p*-cloranilo, se obtiene Compuesto **XIV.** La hidrolización de **XIV** por hidróxido de litio o hidróxido de sodio en un disolvente adecuado, tal como THF/H_2O, $EtOH/H_2O$ o $MeOH/H_2O$ produce

Compuesto **I**. El Compuesto **I** puede separarse mediante HPLC preparativa y HPLC quiral para dar Compuestos **Ia**, **Ib**, **Ic** y **Id**.

Ruta general sintética para los Compuestos **I-1** (Esquema 3)

Esquema 3



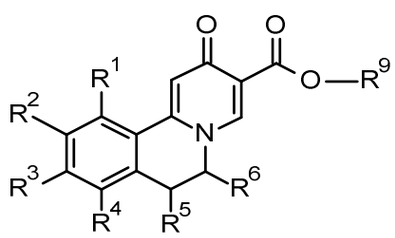
Q es Cl, Br, I, O-mesilo u O-tosilo

R^9 es alquilo C_{1-6}

El compuesto de fórmula **I-1** puede prepararse de acuerdo con el Esquema 3. La desbencilación del Compuesto **XIV-1** por hidrógeno se lleva a cabo en presencia de Pd/C en un disolvente, tal como etanol, THF o metanol para dar **XIV-2**. Después **XIV-2** reacciona con haluros, mesilatos o toxilatos en presencia de una base, tal como K_2CO_3 y Cs_2CO_3 en un disolvente, tal como acetona o DMF para dar **XIV-3**. La hidrolización de **XIV-3** por una base, tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio en un disolvente adecuado, tal como THF/H_2O, $EtOH/H_2O$ o $MeOH/H_2O$ produce **I-1**.

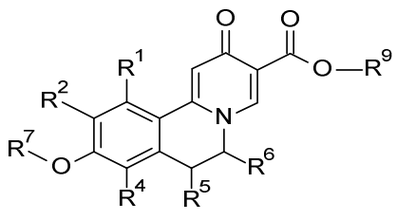
Esta invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I que comprende

(a) la hidrólisis de un compuesto de fórmula (A)



(A); o

(b) la hidrólisis de un compuesto de fórmula (B)



(B);

en el que de R^1 a R^7 y R^9 se definen anteriormente a menos que se indique lo contrario.

En la etapa (a) y la etapa (b) puede usarse, por ejemplo, una base, tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio.

Un compuesto de fórmula I, cuando se fabrica de acuerdo con el proceso anterior, también es un objeto de la invención.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

Otra realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen a los compuestos de la invención y un vehículo diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos para usar los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden formularse mezclando a temperatura ambiente al pH adecuado, y con el grado deseado de pureza, con transportadores fisiológicamente aceptables, es decir, transportadores que son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas en la forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente está en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula I se formula en tampón acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de fórmula I son estériles. El compuesto puede estar contenido, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifica, y administra de una forma consistente con la buena práctica médica. Los factores a tener en cuenta en este contexto incluyen el trastorno particular que se va a tratar, el mamífero particular que se va a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de

administración del agente, el método de administración, la pauta de administración, y el resto de factores conocidos de los profesionales sanitarios. La "cantidad eficaz" del compuesto a administrar dependerán de dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para inhibir HBsAg. Por ejemplo, dicha cantidad debe ser inferior a la cantidad que es tóxica para las células normales, o para el mamífero en su conjunto.

En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrado por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, como alternativa de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día, con el intervalo inicial típico de compuesto usado estando entre 0,3 a 15 mg/kg/día. En otra realización, las formas de dosificación unitaria oral, tales como comprimidos y cápsulas, contienen preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado, incluyendo oral, tópico (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdermal, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal, y, si se desea para un tratamiento local, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes habituales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, transportadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga, y otros principios activos.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la materia y se describen detalladamente en, por ejemplo, Ansel, Howard C., et al., Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes

humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes suspensores, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, emolientes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar al fármaco una presentación elegante (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada es un comprimido que contiene de aproximadamente 0,1 a 1000 mg del compuesto de la invención en composición con de aproximadamente 0 a 2000 mg de lactosa anhidra, de aproximadamente 0 a 2000 mg de croscarmelosa de sodio, de aproximadamente 0 a 2000 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y de aproximadamente 0 a 2000 mg de estearato de magnesio. En primer lugar se mezclan los ingredientes en polvo y a continuación se mezclan con una solución de PVP. La composición resultante puede secarse, granularse, mezclarse con el estearato de magnesio y comprimirse para conformar comprimidos usando equipo convencional. Puede prepararse un ejemplo de formulación en aerosol disolviendo el compuesto, por ejemplo de 0,1 a 1000 mg, de la invención en una solución tampón adecuada, por ejemplo un tampón fosfato, añadiendo un tonificante, por ejemplo una sal como cloruro de sodio, si se desea. La solución puede filtrarse, por ejemplo, con un filtro de 0,2 micrómetros, para eliminar impurezas y contaminantes.

Una realización, por lo tanto, incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional se incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los siguientes ejemplos A y B ilustran composiciones típicas de la presente invención, pero solo son representativos de la misma.

Ejemplo A

Puede usarse un compuesto de fórmula I de una manera conocida *per se* como el principio activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

	Por comprimido	
Principio activo	200	mg
Celulosa microcristalina	155	mg

Almidón de maíz	25	mg
Talco	25	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	20	mg
	425 mg	

Ejemplo B

Puede usarse un compuesto de fórmula I de una manera conocida *per se* como el principio activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

	Por cápsula	
Principio activo	100,0	mg
Almidón de maíz	20,0	mg
Lactosa	95,0	mg
Talco	4,5	mg
Estearato de magnesio	0,5	mg
	220,0 mg	

INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos de la invención pueden inhibir la producción o secreción de HBsAg e inhibir la expresión génica de VHB. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o profilaxis de la infección por VHB.

La invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la inhibición de la producción o secreción de HBsAg.

La invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la inhibición de la producción de ADN de VHB.

La invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la inhibición de la expresión génica del VHB.

La invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para el tratamiento o profilaxis de la invención por VHB.

El uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades que están relacionadas con la infección por VHB también es un objeto de la invención.

La invención se refiere en particular al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por VHB.

Otra realización incluye un método para el tratamiento o profilaxis de la infección por VHB, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, un estereoisómero, tautómero, profármaco, conjugados o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la invención pueden combinarse con otros agentes anti-VHB, tales como interferón alfa-2b, interferón alfa-2a, e interferón alfacon-1 (pegilado y no pegilado), ribavirina, lamivudina (3TC), entecavir, tenofovir, telbivudina (LdT), adefovir, u otros agentes anti-VHB emergentes, tales como inhibidor de la replicación de ARN de VHB, inhibidores de la secreción de HBsAg, inhibidores de la cápsida del VHB, oligómeros antisentido, ARNpi, vacuna terapéutica para el VHB, vacuna profiláctica para el VHB, terapia de anticuerpos para el VHB (monoclonales o policlonales) y agonistas de TLR 2, 3, 7, 8 y 9 para el tratamiento o profilaxis del VHB.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

Figura 1. Estructura de rayos X del Ejemplo 72.

EJEMPLOS

La invención se entenderá más completamente con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

Las abreviaturas usadas en el presente documento son las siguientes:

µl:	microlitro
µm:	micrometro
µM:	micromoles por litro
AcOK:	acetato de potasio
AcOH:	ácido acético
Ar:	argón
BSA:	albúmina de suero bovino
BnBr:	bromometilbenceno
CDI:	di(imidazol-1-il)metanona
DCM:	diclorometano
DIPEA:	*N*,*N*-diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME:	1,2-dimetoxietano
DMF:	dimetilformamida
DMSO-*d6*:	dimetilsulfóxido deuterado
DTT:	ditiotretiol

EtOAc. acetato de etilo
EGTA: ácido etilenglicol tetraacético
g: gramo
h o hr: hora
hrs: horas
CI_{50}: la concentración inhibidora semimáxima
HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
CMVH: citomegalovirus humano
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
VHS: virus herpes simplex
VPH: papilomavirus humano
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
CL/EM: cromatografía líquida/espectrometría de masas
m-CPBA: ácido *m*-cloroperbenzoico
MeOH: metanol
METANOL-d_4: perdeuterometanol
M: molaridad
mg: miligramo
MHz: megaherzio
min: minuto
mins: minutos
ml: mililitro
mM: milimoles por litro
mm: milímetro
mmol: milimol
EM (IEN): espectrometría de masas (ionización de pulverización de electrones)
nM: nanomoles por litro
nm: nanometro
RMN: resonancia magnética nuclear
N_2: nitrógeno
DO: densidad óptica
ta: temperatura ambiente
PCC clorocromato de piridinio
Pd/C: paladio sobre carbón activado
$Pd(PPh_3)_4$: tetraquis(trifenilfosfina)paladio
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$: cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
$Pd(dppf)Cl_2$: [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)

PE o Pet:	éter de petróleo
HPLC-prep:	cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa
rac.	racémica
SFC:	cromatografía de fluido suprecrítico
TEA:	trietilamina
TFA:	ácido trifluoroacético
THF:	tetrahidrofurano
TLC:	cromatografía en capa fina
δ:	desplazamiento químico
Xantphos:	9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno
$Pd_2(dba)_3$:	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
t-BuONa:	*t*-butóxido de sodio

Condiciones experimentales generales

Los compuestos intermedios y finales se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida usando uno de los siguientes instrumentos: i) sistema Biotage SP1 y el módulo Quad 12/25 Cartridge. ii) instrumento de cromatografía ultrarrápida combinada ISCO. Marca y tamaño del poro del gel de sílice: i) KP-SIL 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 µM; ii) Nº de registro CAS: Gel de sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: gel de sílice de 47-60 micras; iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, poro: 200-300 o 300-400.

Los intermedios y compuestos finales se purificaron mediante HPLC preparativa en columna de fase reversa usando columna X Bridge™ Perp C_{18} (5 µm, OBD™ 30 × 100 mm) o columna SunFire™ Perp C_{18} (5 µm, OBD™ 30 × 100 mm).

Los espectros de CL/EM se obtuvieron usando un detector de masas Acquity Ultra Performance LC - 3100 o un detector Acquity Ultra Performance LC - SQ. Las condiciones de CL/EM estándar fueron las siguientes (tiempo de ejecución 3 minutos):

Condiciones ácidas: A: ácido fórmico al 0,1 % en H_2O; B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo;

Condiciones básicas: A: NH_3 H_2O al 0,05 % en H_2O; B: acetonitrilo;

Condiciones neutras: A: H_2O; B: acetonitrilo.

Espectros de masas: generalmente solo se comunican iones que indican la masa parental, y a menos que se indique lo contrario la masa del ión anotada es la masa del ión positivo $(M+H)^+$.

Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un dispositivo Biotage Initiator Sixty o en un CEM Discover.

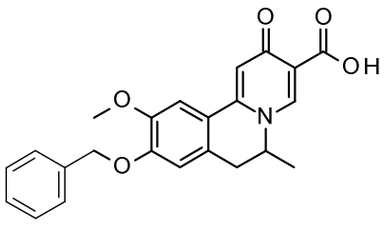
Los espectros de RMN se obtuvieron usando un dispositivo Bruker Avance 400MHz.

Se montó un solo cristal en un bucle y se enfrió a 160 K en una corriente de nitrógeno. Los datos se recogieron en un difractómetro Gemini R Ultra (Oxford Diffraction, R.U.) con radiación alfa de Cu-K (1.54178Å) y se procesaron con el paquete Crysalis. La solución y refinado de la estructura se llevó a cabo usando el programa informático ShelXTL (Bruker AXS, Karlsruhe).

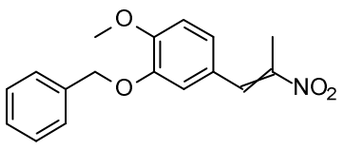
Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire se realizaron en una atmósfera de argón. Los reactivos se usaron tal como se recibieron de los proveedores sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

Ejemplo 1: Ácido 9-benciloxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

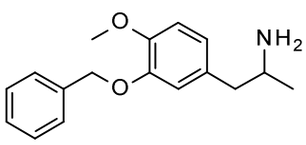


Etapa 1: Preparación de 2-benciloxi-1-metoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno



Una mezcla de 3-benciloxi-4-metoxi-benzaldehído (3,0 g, 12,4 mmol) y acetato de amonio (0,95 g, 12,4 mmol) en tolueno (40 ml) se sometió a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 2 horas. Después se añadió nitroetano (4,7 g, 62 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 36 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con agua (60 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2-benciloxi-1-metoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno (3,5 g).

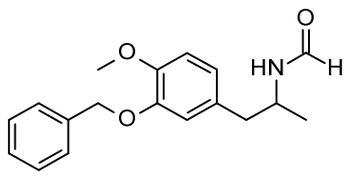
Etapa 2: Preparación de 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)propan-2-amina



A una mezcla de $LiAlH_4$ (1,1 g, 30 mmol) en THF (15 ml) se le añadió una solución de 2-benciloxi-1-metoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno (3 g, 10 mmol) en THF (20 ml) gota a gota en un baño de agua-hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales.

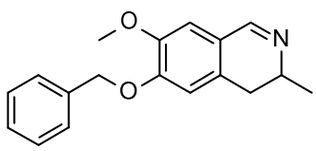
Después se añadió agua (1,1 g) gota a gota a 0 ºC, y seguido de la adición de solución acuosa de NaOH al 15 % (1,1 ml) y agua (3,3 ml). La mezcla resultante se filtró, y el filtrado resultante se concentró para dar 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)propan-2-amina (2,5 g) en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de *N*-[2-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida



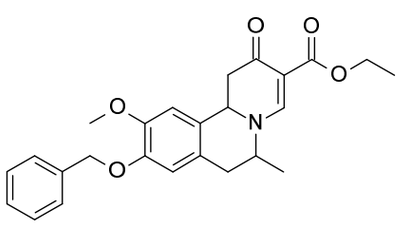
Una mezcla de 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)propan-2-amina (2,5 g, 9,2 mmol) y ácido fórmico (1,7 g, 37 mmol) en dioxano (200 ml) se sometió a reflujo durante 16 y después se concentró a presión reducida para dar la *N*-[2-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida (2,7 g) en bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de 6-benciloxi-7-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución de *N*-[2-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida (2,7 g, 9,0 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió $POCl_3$ (2,3 g, 15,3 mmol) gota a gota a 0-5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas y después se concentró. Se añadió a la mezcla acetato de etilo (50 ml), y seguido de la adición de amoniaco para ajustar el pH de la solución acuosa a aproximadamente 11. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinaron y concentraron las capas orgánicas. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6-benciloxi-7-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (1,8 g).

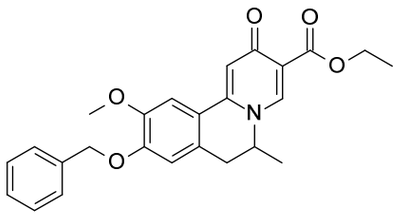
Etapa 5: Preparación de 9-benciloxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-benciloxi-7-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (1,8 g, 6,4 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (1,3 g, 7,0 mmol) en EtOH (20 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 9-benciloxi-

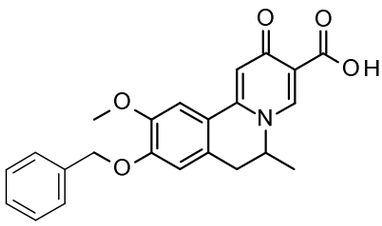
10-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 6: Preparación de 9-benciloxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



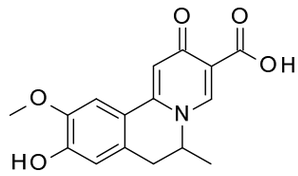
Una mezcla de 9-benciloxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 5 y p-cloranilo (1,0 g, 4,2 mmol) en DME (10 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y después se secó al vacío para dar 9-benciloxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (0,5 g).

Etapa 7: Preparación de ácido 9-benciloxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



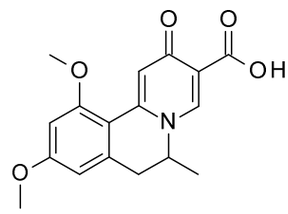
A una solución de 9-benciloxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,13 mmol) en THF (2 ml), se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (20 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 9-benciloxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (20 mg) como un sólido de color amarillo claro. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.84 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48-7,35 (m, 6H), 7,15 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,01-4,91 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,41-3,37 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 1H), 1,20 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 392.

Ejemplo 2: ácido 9-hidroxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

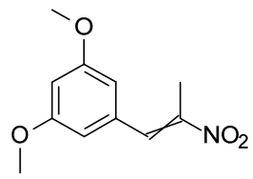


Una mezcla de ácido 9-benciloxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (200 mg, 0,5 mmol) y paladio sobre carbono al 10 % (50 mg) en THF/MeOH (10 ml, V/V = 1/1) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 9-hidroxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (80 mg) como un sólido de color amarillo claro. RMN^{1}H (400 MHz, MeOD-*d*$_4$): 8,80 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,91-4,83 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,45-3,39 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 1H), 1,35 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 302.

Ejemplo 3: ácido 9,11-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

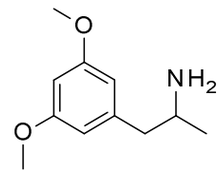


Etapa 1: Preparación de 1,3-dimetoxi-5-[2-nitroprop-1-enil]benceno



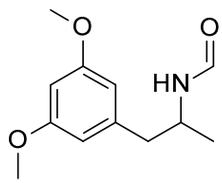
Una mezcla de 3,5-dimetoxibenzaldehído (10,0 g, 60,2 mmol) y acetato de amonio (4,6 g, 60,2 mmol) en tolueno (30 ml) se sometió a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 2 horas. Después se añadió nitroetano (23 g, 300 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 36 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con agua (60 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1,3-dimetoxi-5-[2-nitroprop-1-enil]benceno (12 g).

Etapa 2: Preparación de 1-(3,5-dimetoxifenil)propan-2-amina



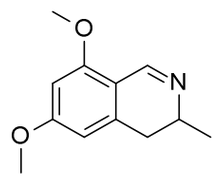
A una mezcla de $LiAlH_4$ (6,1 g, 161 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución de 1,3-dimetoxi-5-[2-nitroprop-1-enil]benceno (12 g, 53,8 mmol) en THF (120 ml) gota a gota en un baño de agua-hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. Después se añadió agua (6,1 g) gota a gota a 0 ºC a la mezcla, y seguido de la adición de solución acuosa de NaOH al 15 % (6,1 ml) y agua (18,3 ml). La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró para dar 1-(3,5-dimetoxifenil)propan-2-amina (8,6 g) en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de *N*-[2-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-etil]formamida



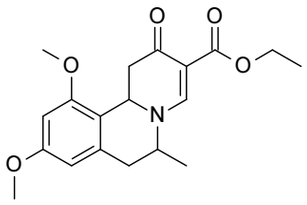
Una mezcla de 1-(3,5-dimetoxifenil)propan-2-amina (2,4 g, 12,2 mmol) y ácido fórmico (2,2 g, 49 mmol) en dioxano (30 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar la *N*-[2-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-etil]formamida (2,7 g) en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de 6,8-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina



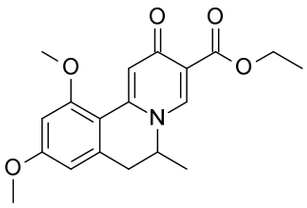
A una solución de *N*-[2-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-etil]formamida (2,7 g, 12,2 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió $POCl_3$ (2,2 g, 14,6 mmol) gota a gota a 0-5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas y después se concentró. Se añadió a la mezcla acetato de etilo (50 ml), y seguido de la adición de amoniaco para ajustar el pH de la solución acuosa a aproximadamente 11. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (50 ml x 3). Se combinaron y concentraron las capas orgánicas. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6,8-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (1,4 g).

Etapa 5: Preparación de 9,11-dimetoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



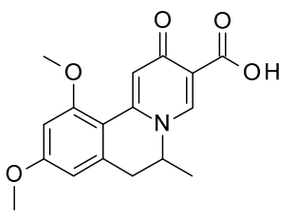
Una mezcla de 6,8-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (1,4 g, 6,8 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (1,9 g, 10,2 mmol) en EtOH (20 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 9,11-dimetoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 6: Preparación de 9,11-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 9,11-dimetoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 5 y p-cloranilo (1,0 g, 4,2 mmol) en DME (10 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y después se secó al vacío para dar 9,11-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (0,5 g).

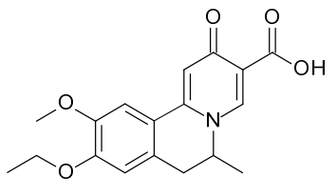
Etapa 7: Preparación de ácido 9,11-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



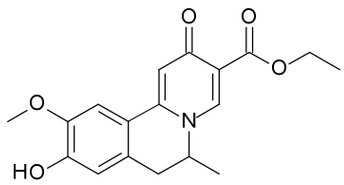
A una solución de 9,11-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,14 mmol) en THF (2 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (20 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 9,11-

dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (30 mg) como un sólido de color amarillo claro. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.83 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,91-4,88 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 1,17 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 316.

Ejemplo 4: ácido 9-etoxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

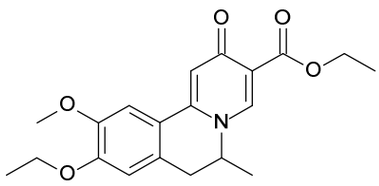


Etapa 1: Preparación de 9-hidroxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



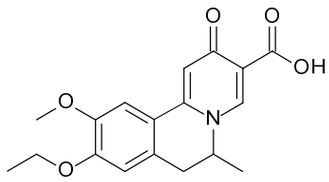
Una mezcla de 9-benciloxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1,2 mmol) y paladio sobre carbono al 10 % (20 mg) en THF/MeOH (1/1, 5 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar 9-hidroxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (350 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Etapa 2: Preparación de 9-etoxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



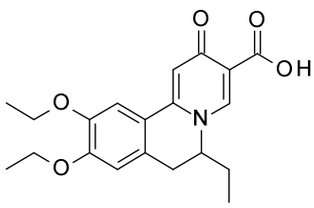
Una mezcla de 9-hidroxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (350 mg, 1,0 mmol), bromoetano (327 mg, 3,0 mmol) y K_2CO_3 (414 mg, 3,0 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Se añadió agua y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 9-etoxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (340 mg).

Etapa 3: Preparación de ácido 9-etoxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

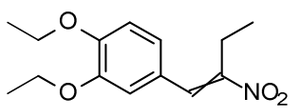


A una solución de 9-etoxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,13 mmol) en THF (2 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (20 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 9-etoxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (30 mg) como un sólido de color amarillo claro. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 8,82 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 1H), 1,37 (t, 3H), 1,19 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 330.

Ejemplo 5: ácido 9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

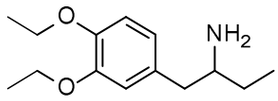


Etapa 1: Preparación de 1,2-dietoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno



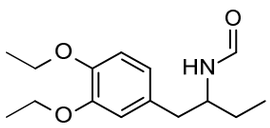
Una mezcla de 3,4-dietoxibenzaldehído (10 g, 51,5 mmol) y acetato de amonio (4,0 g, 51,5 mmol) en tolueno (100 ml) se sometió a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 2 horas. Después se añadió nitropropano (13,7 g, 154 mmol) y después la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 36 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con agua (100 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1,2-dietoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno (11,9 g).

Etapa 2: Preparación de 1-(3,4-dietoxifenil)butan-2-amina



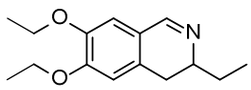
A una mezcla de $LiAlH_4$ (5,1 g, 135 mmol) en THF (100 ml) se le añadió una solución de 1,2-dietoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno (11,9 g, 45 mmol) en THF (100 ml) gota a gota en un baño de agua-hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. Después se añadió agua (5,1 g) gota a gota a 0 ºC a la mezcla, y seguido de la adición de NaOH acuoso al 15 % (5,1 ml) y agua (15,3 ml). La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró para dar 1-(3,4-dietoxifenil)butan-2-amina (11 g) en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de *N*-[1-[(3,4-dietoxifenil)metil]propil]formamida



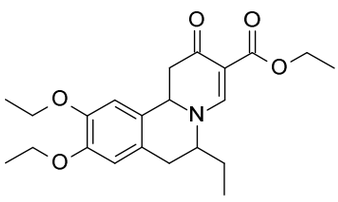
Una mezcla de 1-(3,4-dietoxifenil)butan-2-amina (11 g, 46 mmol) y ácido fórmico (6,4 g, 0,14 mol) en dioxano (100 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar la *N*-[1-[(3,4-dietoxifenil)metil]propil]formamida (11 g) en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de 6,7-dietoxi-3-etil-3,4-dihidroisoquinolina



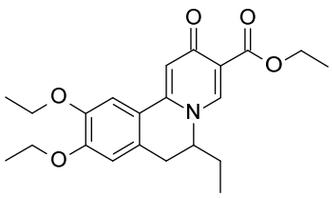
A una solución de *N*-[1-[(3,4-dietoxifenil)metil]propil]formamida (11 g, 41,5 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió $POCl_3$ (9,5 g, 62,2 mol) gota a gota a 0-5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas y después se concentró. Se añadió a la mezcla acetato de etilo (200 ml), y seguido de la adición de amoniaco para ajustar el pH de la solución acuosa a aproximadamente 11. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y después concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6,7-dietoxi-3-etil-3,4-dihidroisoquinolina (8,3 g).

Etapa 5: Preparación de 9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



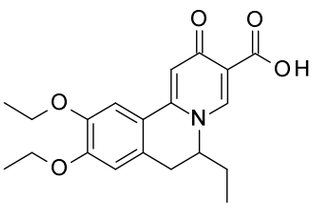
Una mezcla de 6,7-dietoxi-3-etil-3,4-dihidroisoquinolina (8,3 g, 21,4 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (6,0 g, 32,2 mmol) en EtOH (100 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 6: Preparación de 9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 5 y p-cloranilo (4,97 g, 20,4 mmol) en DME (40 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y después se secó al vacío para dar 9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (5,4 g).

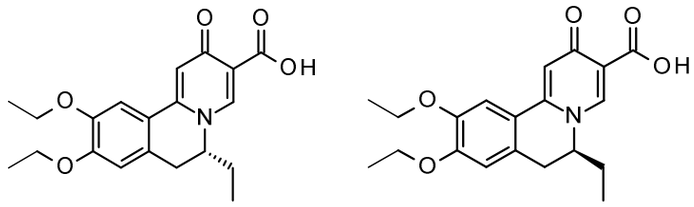
Etapa 7: Preparación de ácido 9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (2 g, 5,2 mmol) en THF (20 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (1,4 g) como un sólido de color amarillo claro. RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 4H), 3,40 (dd, 1H), 2,92 (d, 1H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,51 (t, 3H), 1,50 (t, 3H), 0,92 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 358

Ejemplo 6 y 7

ácido (+)-9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

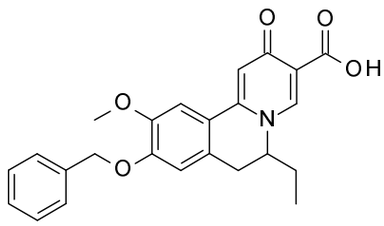


La separación del ácido 9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (40 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (11 mg) y ácido (-)-9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (12 mg).

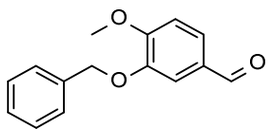
Ejemplo 6: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 4H), 3,40 (dd, 1H), 2,92 (d, 1H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,51 (t, 3H), 1,50 (t, 3H), 0,92 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 358. $[\alpha]_D^{20}$ = +94° (0,05%, metanol)

Ejemplo 7: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 4H), 3,40 (dd, 1H), 2,92 (d, 1H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,51 (t, 3H), 1,50 (t, 3H), 0,92 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 358.

Ejemplo 8: ácido 9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



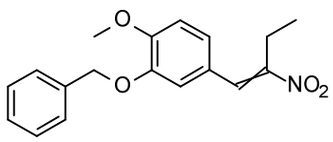
Etapa 1: Preparación de 3-benciloxi-4-metoxi-benzaldehído



Se cargó un matraz de fondo redondo de 5 l con 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (304 g, 2 mol), bromometilbenceno (445 g, 2,6 mol), K_2CO_3 (608 g, 4,4 mol) y acetona (3 l). La mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 16 horas, y después se filtró y posteriormente se concentró para dar aceite de color amarillo que se dejó reposar durante 16 horas a temperatura ambiente. Después se añadió éter de

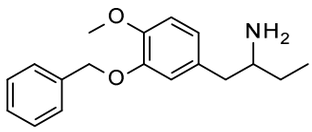
petróleo (1 l) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se filtró. La torta de filtro se secó para dar 3-benciloxi-4-metoxi-benzaldehído (400 g).

Etapa 2: Preparación de 2-benciloxi-1-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno



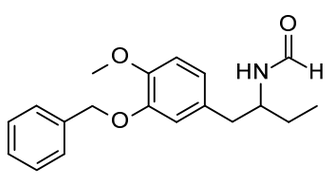
Una mezcla de 3-benciloxi-4-metoxi-benzaldehído (300 g, 1,24 mol) y acetato de amonio (95 g, 1,24 mol) en tolueno (4 l) se sometió a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 2 horas. Después se añadió nitropropano (552 g, 6,19 mol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 36 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo se disolvió en acetato de etilo (2 l). La solución resultante se lavó con agua (1 l), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2-benciloxi-1-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno (270 g).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)butan-2-amina



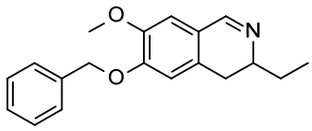
A una mezcla de $LiAlH_4$ (101 g, 2,67 mol) en THF (1500 ml) se le añadió una solución de 2-benciloxi-1-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno (270 g, 862 mmol) en THF (1000 ml) gota a gota en un baño de agua-hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. Después se añadió agua (101 g) gota a gota a 0 ºC a la mezcla, y seguido de la adición de solución acuosa de NaOH al 15 % (101 ml) y agua (303 ml). La mezcla resultante se filtró, y el filtrado resultante se concentró para dar 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)butan-2-amina (224 g) en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-[(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)metil]propil]formamida



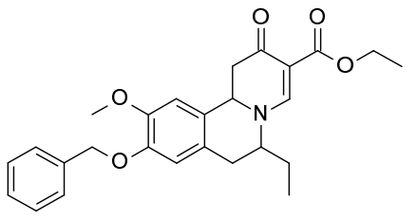
Una mezcla de 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)butan-2-amina (224 g, 785 mmol) y ácido fórmico (145 g, 3,14 mol) en dioxano (2 l) se sometió a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar la *N*-[1-[(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)metil]propil]formamida en bruto (230 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de 6-benciloxi-3-etil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina



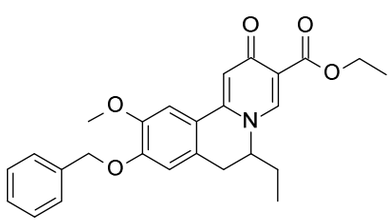
A una solución de *N*-[1-[(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)metil]propil]formamida (230 g, 734 mmol) en acetonitrilo (2000 ml) se le añadió $POCl_3$ (189,16 g, 1,23 mol) gota a gota a 0 - 5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas y después se concentró. Se añadió a la mezcla acetato de etilo (3 l), y seguido de la adición de amoniaco para ajustar el pH de la solución acuosa a aproximadamente 11. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 L x 3). Las capas orgánicas se combinaron y después concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6-benciloxi-3-etil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (90 g).

Etapa 6: Preparación de 9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-benciloxi-3-etil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (10 g, 34 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (6,9 g, 37,4 mmol) en EtOH (150 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

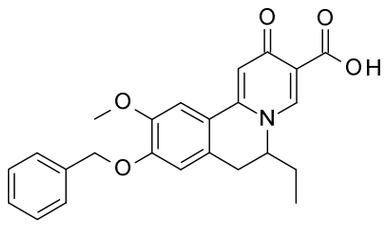
Etapa 7: Preparación de 9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 6 y p-cloranilo (4,97 g, 20,4 mmol) en DME (40 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y después se secó al vacío para dar 9-benciloxi-6-etil-

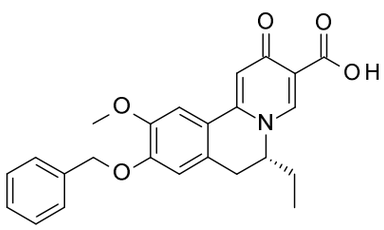
10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (5,2 g).

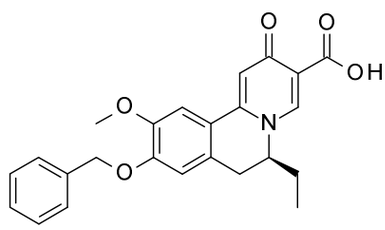
Etapa 8: Preparación de ácido 9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (2 g, 4,6 mmol) en THF (20 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (20 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (1,5 g) como un sólido de color amarillo claro. RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (s, 1H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,22 (d, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,37 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 1,86-1,59 (m, 2H), 0,90 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 406.

Ejemplo 9 y 10: ácido (+)-9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico





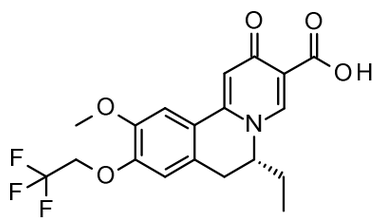
La separación del ácido 9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (200 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (62 mg) y ácido (-)-9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (68 mg).

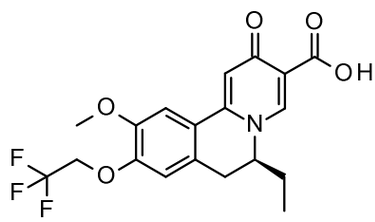
Ejemplo 9: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (s, 1H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,22 (d, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,37 (d, 1H),

2,88 (d, 1H), 1,86-1,59 (m, 2H), 0,90 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 406. $[\alpha]_D^{20}$ = +78º (0,10 %, CH_3CN)

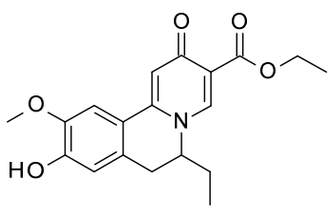
Ejemplo 10: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (s, 1H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,22 (d, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,37 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 1,86-1,59 (m, 2H), 0,90 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 406.

Ejemplo 11 y 12: ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



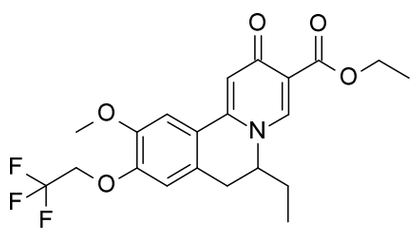


Etapa 1: Preparación de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (5,2 g) y paladio sobre carbono al 10 % (300 mg) en THF/MeOH (1/1, 40 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como sólido de color amarillo (4,2 g).

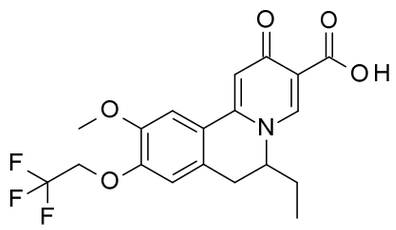
Etapa 2: Preparación de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (4,2 g, 12 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió carbonato de potasio (2,5 g, 18 mmol) y 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (3,78 g, 18 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 ºC durante 12 horas. Después de enfriarse hasta

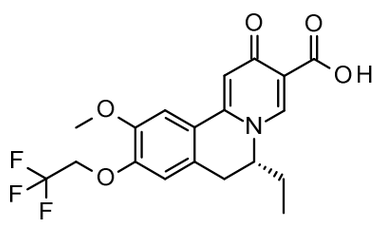
temperatura ambiente, la mezcla de color pardo oscuro se vertió en agua (500 ml) y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (250 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y después se concentraron a presión reducida para dar 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

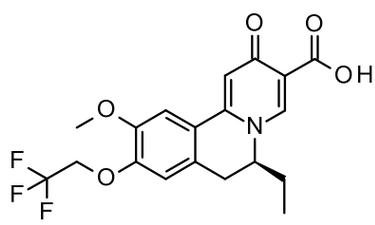
Etapa 3: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en THF (40 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (200 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron para dar un sólido de color amarillo claro, que se recristalizó a partir de EtOH para dar ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico como un sólido de color blanco (2,3 g).

Etapa 4: Preparación de ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico





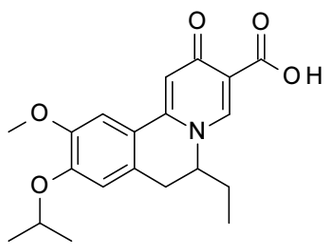
La separación del ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (200 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (68 mg) y ácido (-)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (63 mg).

Ejemplo 11: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,33 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 2,97 (d, 1H), 1,47

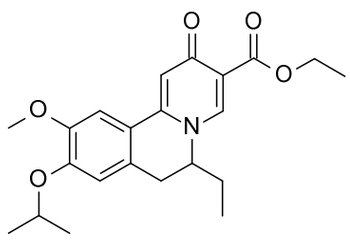
(m, 2H), 0,80 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 398. $[\alpha]_D^{20}$ = +112,70° (0,126%, CH_3CN).

Ejemplo 12: RMN^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.33 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 2,97 (d, 1H), 1,47 (m, 2H), 0,80 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 398.

Ejemplo 13: ácido 6-etil-9-isopropoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

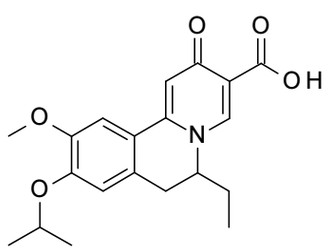


Etapa 1: Preparación de 6-etil-9-isopropoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol), 2-bromopropano (37 mg, 0,3 mmol) y K_2CO_3 (62 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró al vacío para dar 6-etil-9-isopropoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (70 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

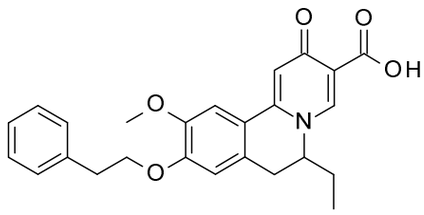
Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-9-isopropoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



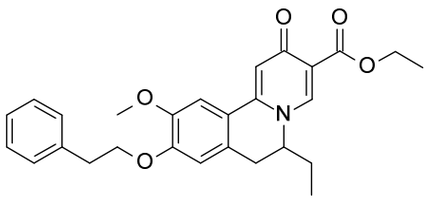
A una solución de 6-etil-9-isopropoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó

durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (10 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 6-etil-9-isopropoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (29 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,40 (d, 1H), 2,92 (d, 1H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,45 (d, 3H), 1,43 (d, 3H), 0,93 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 358.

Ejemplo 14: ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-feniletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

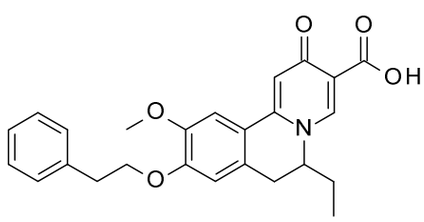


Etapa 1: Preparación de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-feniletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



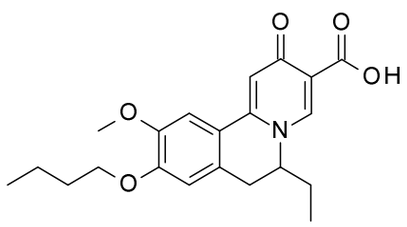
Una mezcla de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol), 2-bromoetilbenceno (55 mg, 0,3 mmol) y K_2CO_3 (62 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró al vacío para dar 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-feniletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (79 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-feniletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

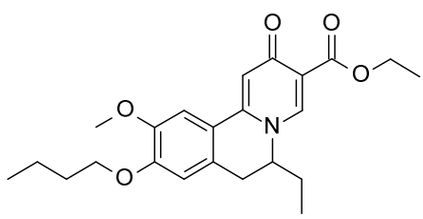


A una solución de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-feniletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (79 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (10 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-feniletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (37 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (s, 1H), 7,37-7,25 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,30-4,27 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,40 (d, 1H), 3,22 (t, 2H), 2,88 (dd, 1H), 1,66-1,58 (m, 2H), 0,92 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 420.

Ejemplo 15: ácido 9-butoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

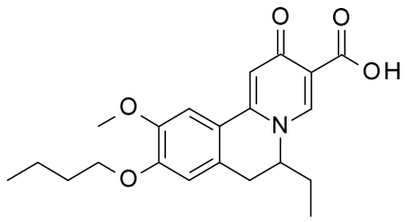


Etapa 1: Preparación de 9-butoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



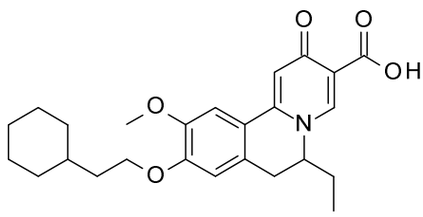
Una mezcla de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol), 1-bromobutano (41 mg, 0,3 mmol) y K_2CO_3 (62 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró al vacío para dar 9-butoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (64 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Preparación de ácido 9-butoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

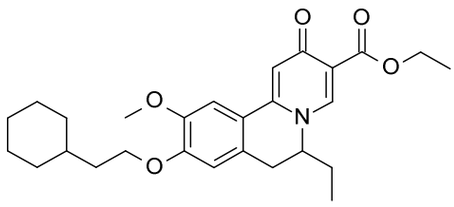


A una solución de 9-butoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (64 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (10 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 9-butoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (33 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 4,10 (dt, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,41 (d, 1H), 2,93 (d, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,01 (t, 3H), 0,93 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 372.

Ejemplo 16: ácido 9-(2-ciclohexiletoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

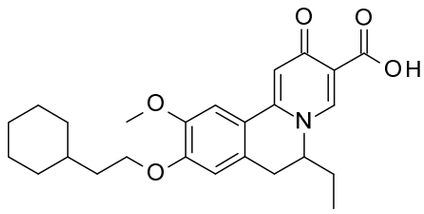


Etapa 1: Preparación de 9-(2-ciclohexiletoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



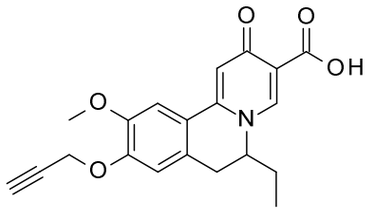
Una mezcla de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol), 2-bromoetilciclohexano (57 mg, 0,3 mmol) y K_2CO_3 (62 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró al vacío para dar 9-(2-ciclohexiletoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (69 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Preparación de ácido 9-(2-ciclohexiletoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

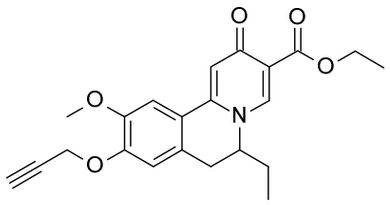


A una solución de 9-(2-ciclohexiletoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (69 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (10 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 9-(2-ciclohexiletoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (33 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,11 (dt, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,41 (dd, 1H), 2,92 (d, 1H), 1,82-1,52 (m, 9H), 1,34-1,17 (m, 4H), 1,05-0,97 (m, 2H), 0,93 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 426.

Ejemplo 17: ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-prop-2-inoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



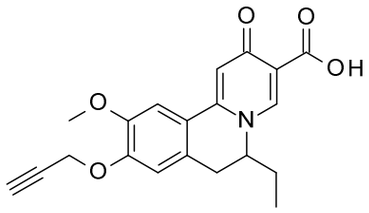
Etapa 1: Preparación de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-prop-2-inoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol), 3-bromoprop-1-ina (36 mg, 0,3 mmol) y K_2CO_3 (62 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Se

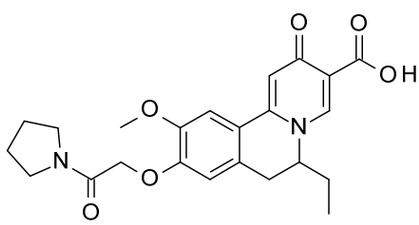
añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró al vacío para dar 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-prop-2-inoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (57 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-prop-2-inoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

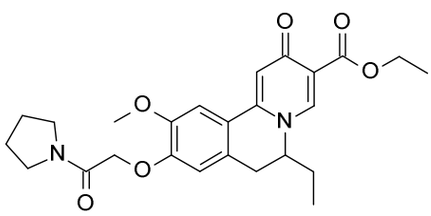


A una solución de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-prop-2-inoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (57 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (10 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-prop-2-inoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (22 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,52 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,86 (d, 2H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,59 (t, 1H), 1,72-1,58 (m, 2H), 0,93 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 354

Ejemplo 18: ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

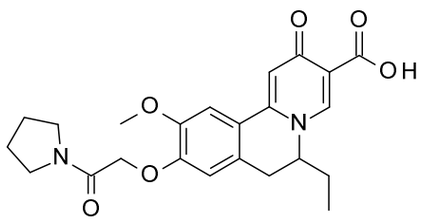


Etapa 1: Preparación de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



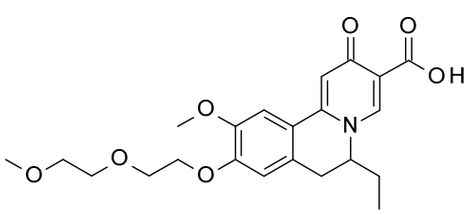
Una mezcla de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol), 2-bromo-1-pirrolidin-1-il-etanona (57 mg, 0,3 mmol) y K_2CO_3 (62 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró al vacío para dar 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (68 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

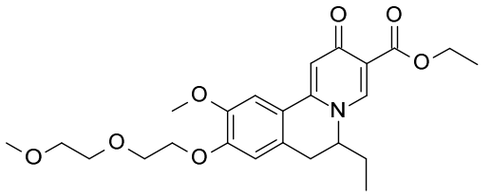


A una solución de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (68 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (10 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (30 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,49 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,38 (dd, 1H), 2,93 (d, 1H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 427.

Ejemplo 19: ácido 6-etil-10-metoxi-9-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-

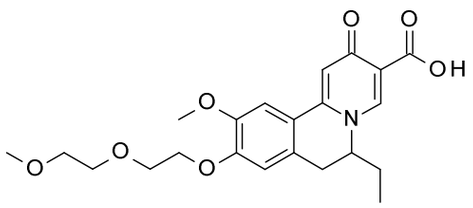


Etapa 1: Preparación de 6-etil-10-metoxi-9-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



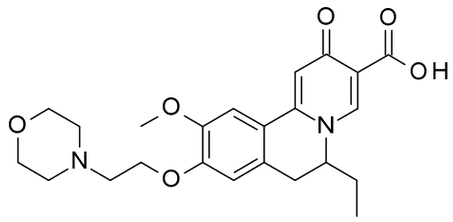
Una mezcla de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol), 1-(2-bromoetoxi)-2-metoxi-etano (55 mg, 0,3 mmol) y K_2CO_3 (62 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró al vacío para dar 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (67 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-9-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

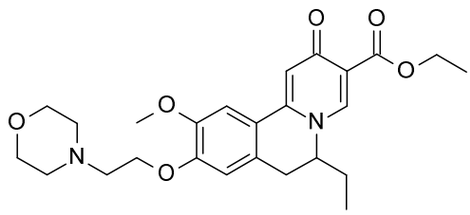


A una solución de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (67 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (10 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 6-etil-10-metoxi-9-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (37 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,50 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,29-4,26 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,92 (dd, 1H), 1,70-1,64 (m, 2H), 0,92 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 418.

Ejemplo 20: ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

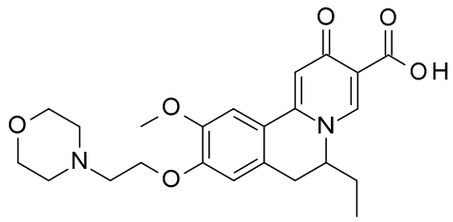


Etapa 1: Preparación de 6-etil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol), bromohidrato de 4-(2-bromoetil)morfolina (82 mg, 0,3 mmol) y K_2CO_3 (62 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró al vacío para dar 6-etil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (68 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

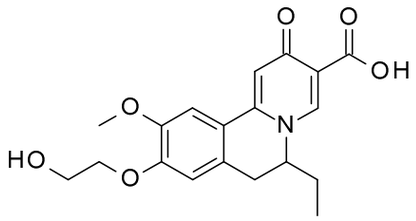
Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



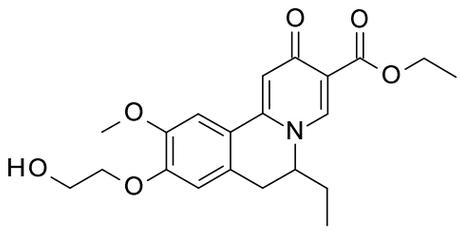
A una solución de 6-etil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (68 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (10 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (32 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,83 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,13 (s, 1H),

4,75-4,70 (m, 1H), 4,45 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 10H), 3,36 (dd, 1H), 3,01 (d, 1H), 1,54-1,42 (m, 2H), 0,81 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 429.

Ejemplo 21: ácido 6-etil-9-(2-hidroxietoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

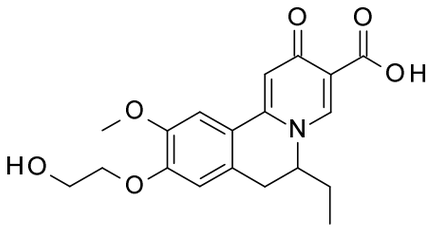


Etapa 1: Preparación de etil 6-etil-9-(2-hidroxietoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato



Una mezcla de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol), 2-bromoetanol (37 mg, 0,3 mmol) y K_2CO_3 (62 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró al vacío para dar 6-etil-9-(2-hidroxietoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (58 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

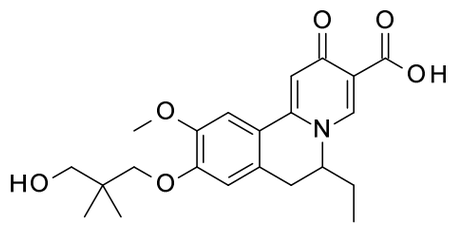
Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-9-(2-hidroxietoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



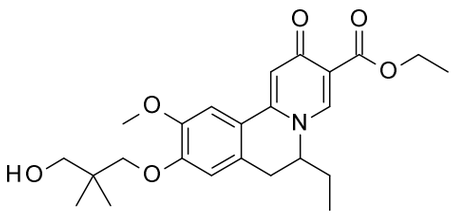
A una solución de 6-etil-9-(2-hidroxietoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (58 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (10 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante

HPCL-prep para dar ácido 6-etil-9-(2-hidroxietoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (20 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8,72 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,20-4,17 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,09 (d, 1H), 1,70-1,59 (m, 2H), 0,93 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 360.

Ejemplo 22: ácido 6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

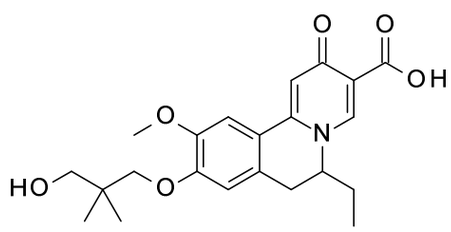


Etapa 1: Preparación de 6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol), 3-bromo-2,2-dimetil-propan-1-ol (50 mg, 0,3 mmol) y K_2CO_3 (62 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró al vacío para dar 6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (65 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

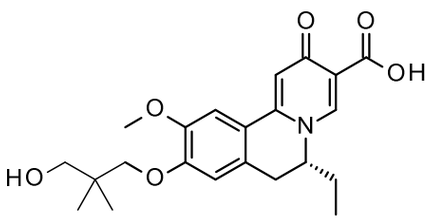
Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

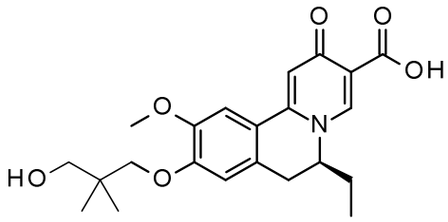


A una solución de 6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (65 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se

le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (10 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (30 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,63 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (q, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,02 (d, 1H), 1,55-1,41 (m, 2H), 0,95 (s, 6H), 0,81 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 402.

Ejemplo 23 y 24: ácido (+)-6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



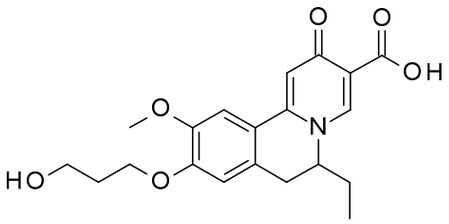


La separación del ácido 6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (60 mg) por HPLC quiral produjo ácido (+)-6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (21 mg) y ácido (-)-6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (18 mg).

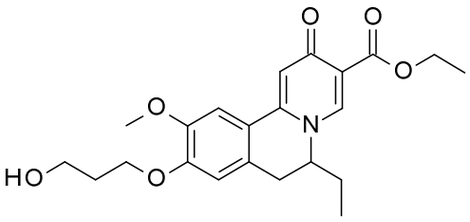
Ejemplo 23: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,63 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (q, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,02 (d, 1H), 1,55-1,41 (m, 2H), 0,95 (s, 6H), 0,81 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 402. $[\alpha]_D^{20}$ = +72° (0,05%, metanol).

Ejemplo 24: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,63 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (q, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,02 (d, 1H), 1,55-1,41 (m, 2H), 0,95 (s, 6H), 0,81 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 402.

Ejemplo 25: ácido 6-etil-9-(3-hidroxipropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

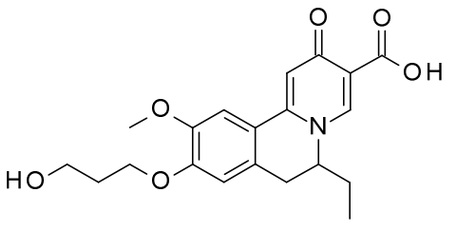


Etapa 1: Preparación de 6-etil-9-(3-hidroxietoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol), 3-bromopropan-1-ol (42 mg, 0,3 mmol) y K_2CO_3 (62 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró al vacío para dar 6-etil-9-(3-hidroxipropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (60 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

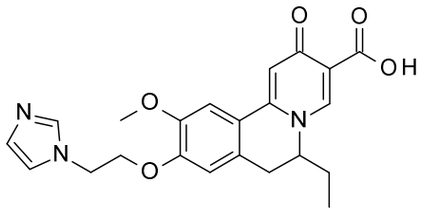
Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-9-(3-hidroxipropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



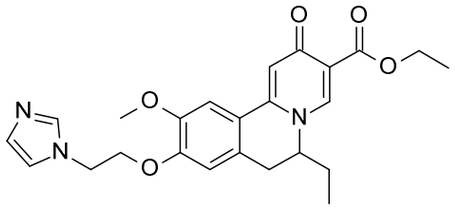
A una solución de 6-etil-9-(3-hidroxipropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (10 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 6-etil-9-(3-hidroxipropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (23 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,81 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,73-4,68 (m, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,59-3,55 (m, 2H),

3,35-3,30 (m, 2H), 3,01 (d, 1H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H), 0,80 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 374.

Ejemplo 26: ácido 6-etil-9-(2-imidazol-1-iletoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

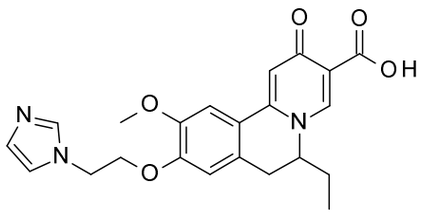


Etapa 1: Preparación de 6-etil-9-(2-imidazol-1-iletoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol), 1-(2-bromoetil)imidazol (53 mg, 0,3 mmol) y K_2CO_3 (62 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró al vacío para dar 6-etil-9-(2-imidazol-1-iletoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (66 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

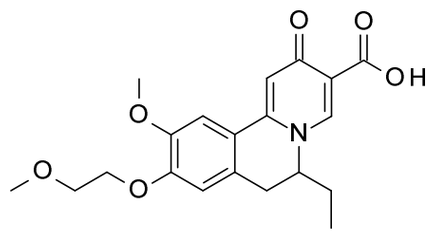
Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-9-(2-imidazol-1-iletoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



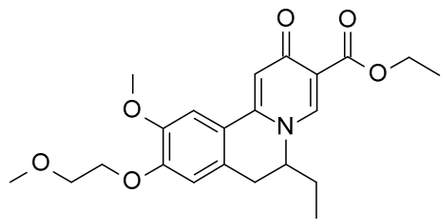
A una solución de 6-etil-9-(2-imidazol-1-iletoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (66 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (10 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante

HPCL-prep para dar ácido 6-etil-9-(2-imidazol-1-iletoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (31 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,34-3,29 (m, 1H), 2,98 (d, 1H), 1,52-1,41 (m, 2H), 0,79 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 410.

Ejemplo 27: ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

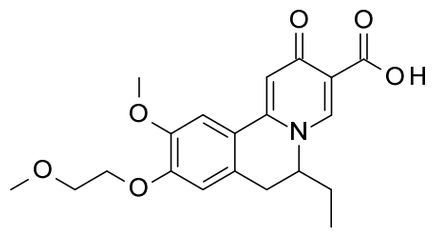


Etapa 1: Preparación de 6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,9 mmol) en DMF se le añadió 1-bromo-2-metoxi-etano (1,21 g, 8,7 mmol) y K_2CO_3 (0,8 g, 5,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 80 ºC y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

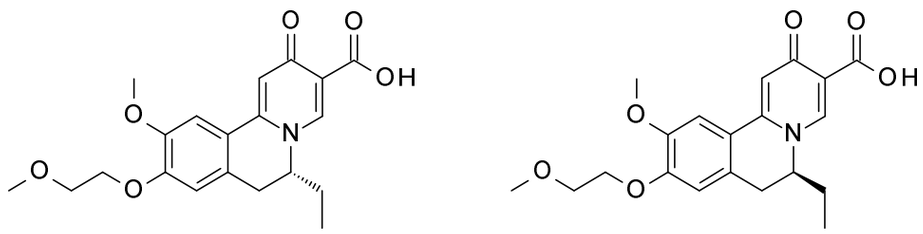
Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 1 en MeOH (30 ml) y agua (10 ml) se le añadió $LiOH{\cdot}H_2O$ (0,37 g, 8,7 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La

mezcla se filtró y se secó la torta de filtro al vacío para dar ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (540 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,71 (q, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,37 - 3,33 (m, 4H), 2,99 (d, 1H), 1,58 - 1,38 (m, 2H), 0,80 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 374.

Ejemplo 28 y 29: ácido (+)-6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

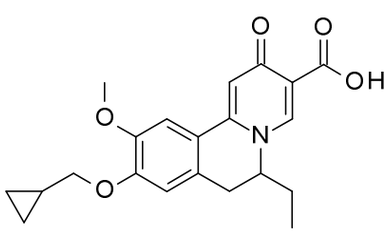


La separación del ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (160 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (21 mg) y ácido (-)-6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (20 mg).

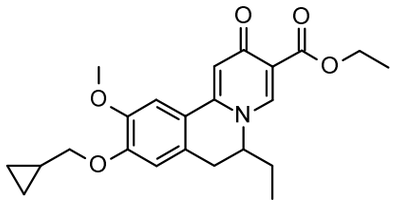
Ejemplo 28: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,71 (q, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,37 - 3,33 (m, 4H), 2,99 (d, 1H), 1,58 - 1,38 (m, 2H), 0,80 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 374. $[\alpha]_D^{20}$ = +100,00° (0,070%, CH_3CN)

Ejemplo 29: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,71 (q, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,37 - 3,33 (m, 4H), 2,99 (d, 1H), 1,58 - 1,38 (m, 2H), 0,80 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 374.

Ejemplo 30: ácido 9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

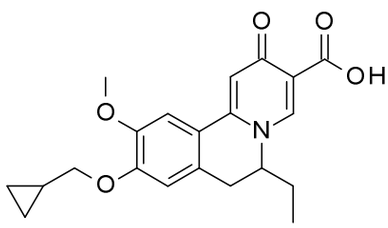


Etapa 1: Preparación de 9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



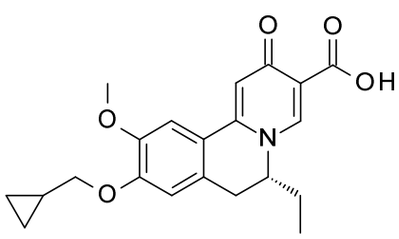
A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,17 mmol) en DMF se le añadió bromometilciclopropano (68,9 mg, 0,51 mmol) y K_2CO_3 (46,9 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 ºC y después se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

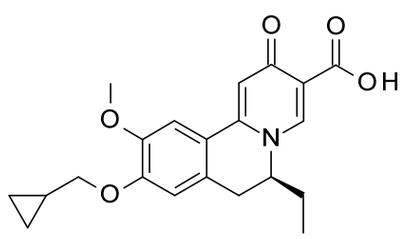
Etapa 2: Preparación de ácido 9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 1 en MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (36,7 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se filtró y se secó la torta de filtro *al vacío* para dar ácido 9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (18 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,23 (q, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 5H), 3,40 (s, 1H), 2,93 (d, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,44 - 1,34 (m, 1H), 0,94 (t, 3H), 0,77 - 0,69 (m, 2H), 0,46 - 0,38 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 370.

Ejemplo 31 y 32: ácido (+)-9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



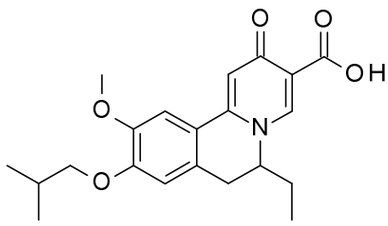


La separación del ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (10 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (3 mg) y ácido (-)-9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (3 mg).

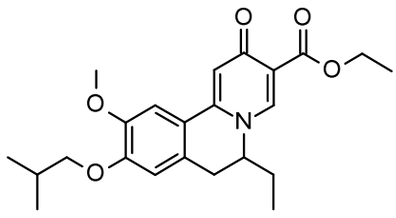
Ejemplo 31: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,23 (q, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 5H), 3,40 (s, 1H), 2,93 (d, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,44 - 1,34 (m, 1H), 0,94 (t, 3H), 0,77 - 0,69 (m, 2H), 0,46 - 0,38 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 370. $[\alpha]_D^{20}$ = +88,80° (0,05%, DMSO)

Ejemplo 32: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,23 (q, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 5H), 3,40 (s, 1H), 2,93 (d, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,44 - 1,34 (m, 1H), 0,94 (t, 3H), 0,77 - 0,69 (m, 2H), 0,46 - 0,38 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 370.

Ejemplo 33: ácido 6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

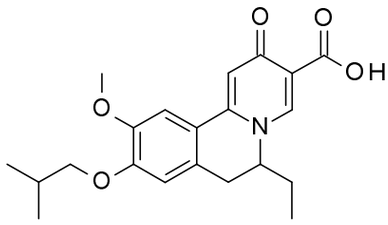


Etapa 1: Preparación de 6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



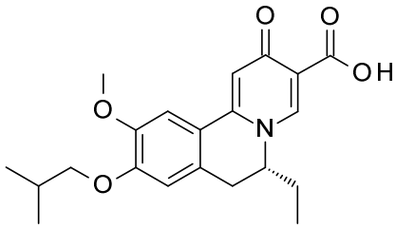
A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol) en DMF se le añadió 1-bromo-2-metil-propano (119,2 mg, 0,87 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 ºC, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

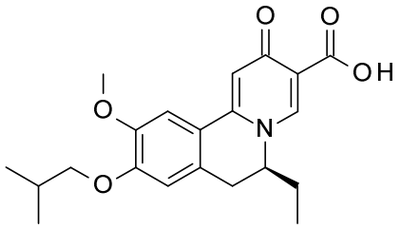
Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 1 en MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (36,7 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se filtró y se secó la torta de filtro *al vacío* para dar ácido 6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (38 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (d, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,10 (d, 6H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 372.

Ejemplo 34 y 35: ácido (+)-6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



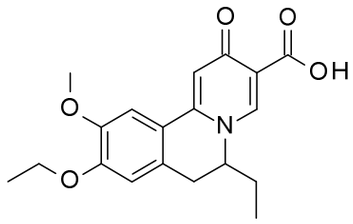


La separación del ácido 6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (30 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (8 mg) y ácido (-)-6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (8,6 mg).

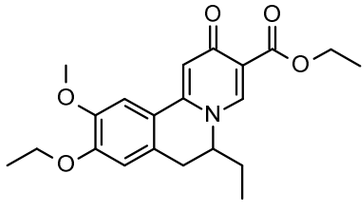
Ejemplo 34: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (d, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,10 (d, 6H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 372. $[\alpha]_D^{20}$ = +78,40 °(0,125 %, CH_3CN)

Ejemplo 35: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (d, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,10 (d, 6H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 372.

Ejemplo 36: ácido 9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

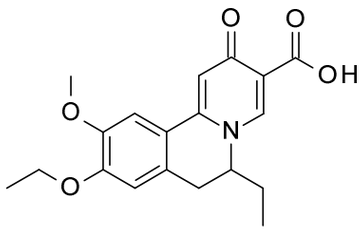


Etapa 1: Preparación de 9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



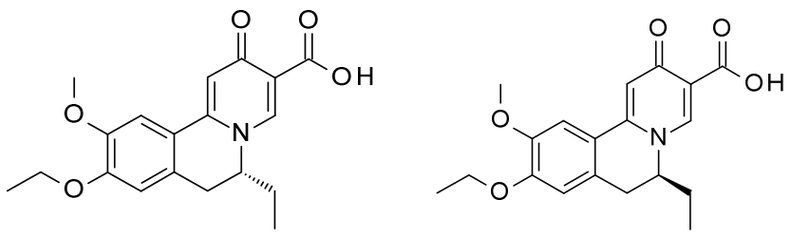
A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol) en DMF se le añadió bromoetano (316 mg, 29 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 60 ºC, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de ácido 9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 1 en MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH{\cdot}H_2O$ (36,7 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml), y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y después se filtró. La torta de filtro se secó *al vacío* para dar ácido 9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (26 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H), 2,94 (d, 1H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,54 (t, 3H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 344.

Ejemplo 37 y 38: ácido (+)-9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

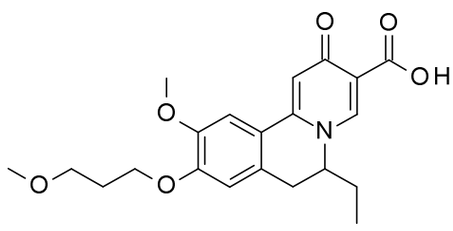


La separación del ácido 9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (15 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (4 mg) y ácido (-)-9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (4,6 mg).

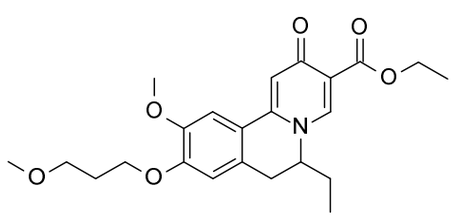
Ejemplo 37: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H), 2,94 (d, 1H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,54 (t, 3H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 344. $[\alpha]_D^{20}$ = +96,00 °(0,05%, DMSO)

Ejemplo 38: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H), 2,94 (d, 1H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,54 (t, 3H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 344.

Ejemplo 39: ácido 6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



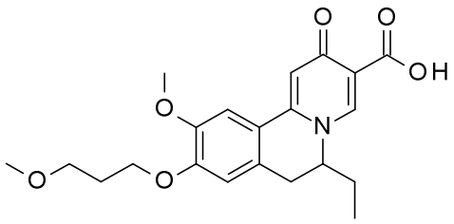
Etapa 1: Preparación de 6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol) en DMF se le añadió 1-bromo-3-metoxi-propano (133,1 mg, 0,87 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó

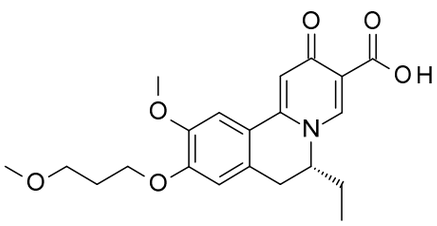
durante 2 horas a 80 ºC, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

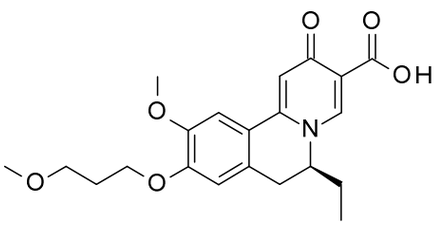
Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 1 en MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (36,7 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml), y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se filtró. La torta de filtro se secó *al vacío* para dar ácido 6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (45 mg). RMN^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,23-4,19 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 4H), 2,94 (d, 1H), 2,17 (q, 2H), 1,81 - 1,66 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 388.

Ejemplo 40 y 41: ácido (+)-6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico





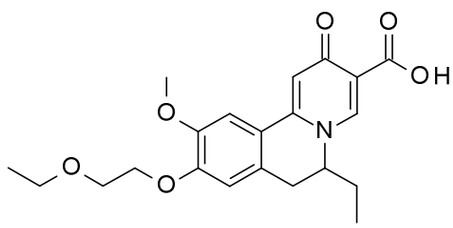
La separación del ácido 6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (35 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (10,6 mg) y ácido (-)-6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (7 mg).

Ejemplo 40: RMN^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,23-4,19 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 4H), 2,94

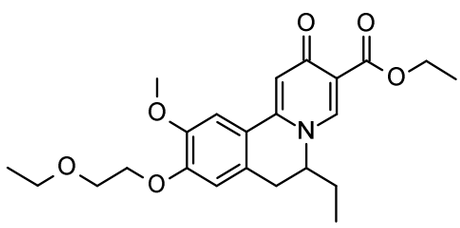
(d, 1H), 2,17 (q, 2H), 1,81 - 1,66 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 388. $[\alpha]_D^{20}$ = +96,97 °(0,099 %, CH_3CN)

Ejemplo 41: RMN^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,23-4,19 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 4H), 2,94 (d, 1H), 2,17 (q, 2H), 1,81 - 1,66 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 388.

Ejemplo 42: ácido 9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

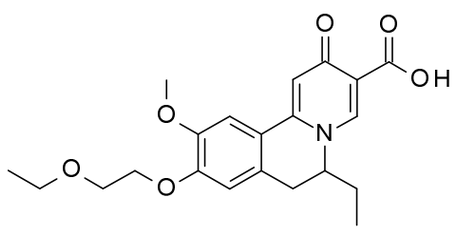


Etapa 1: Preparación de 9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol) en DMF se le añadió 1-bromo-2-etoxi-etano (133,10 mg, 0,87 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 80 ºC, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

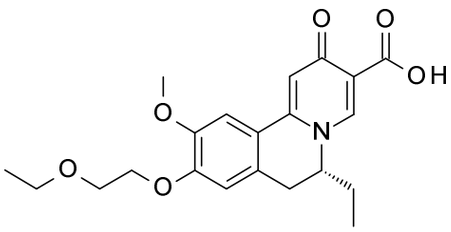
Etapa 2: Preparación de ácido 9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

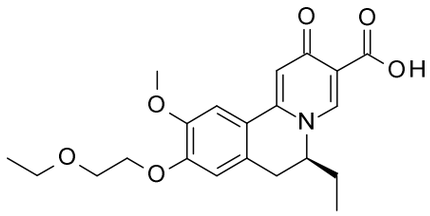


A una solución de 9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 1 en MeOH (9

ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (36,7 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml), y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se filtró. La torta de filtro se secó *al vacío* para dar ácido 9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (44 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,34 - 4,18 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (t, 2H), 3,64 (q, 2H), 3,42 (dd, 1H), 2,93 (d, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 388.

Ejemplo 43 y 44: ácido (+)-9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



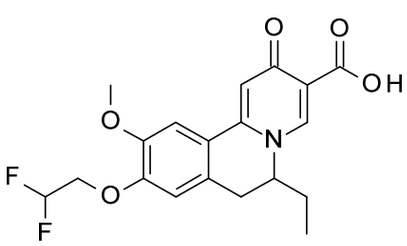


La separación del ácido 9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (35 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (9,8 mg) y ácido (-)-9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (9,5 mg).

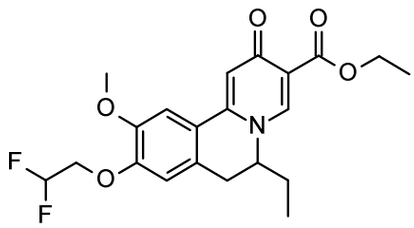
Ejemplo 43: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,34 - 4,18 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (t, 2H), 3,64 (q, 2H), 3,42 (dd, 1H), 2,93 (d, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 388. $[\alpha]_D^{20}$ = +83,20 (0,100 %, CH_3CN)

Ejemplo 44: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,34 - 4,18 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (t, 2H), 3,64 (q, 2H), 3,42 (dd, 1H), 2,93 (d, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 388.

Ejemplo 45: ácido 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

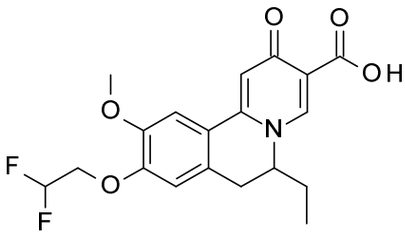


Etapa 1: Preparación de 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



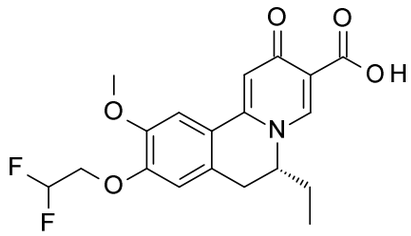
A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol) en DMF se le añadió 2-bromo-1,1-difluoro-etano (126 mg, 0,87 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 80 ºC, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

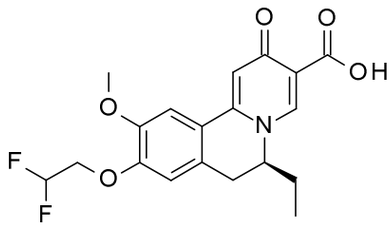
Etapa 2: Preparación de ácido 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 1 en MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH{\cdot}H_2O$ (36,7 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml), y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se filtró. La torta de filtro se secó *al vacío* para dar ácido 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (37 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,32 (t, 0.3H), 6,19 (t, 0.53H), 6,05 (t, 0.32H), 4,41 - 4,17 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 1,84 - 1,65 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 380.

Ejemplo 46 y 47: ácido (+)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



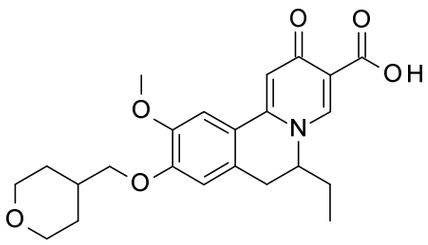


La separación del ácido 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (28 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (5,7 mg) y ácido (-)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (5,6 mg).

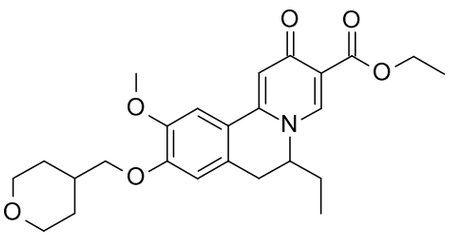
Ejemplo 46: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,32 (t, 0.3H), 6,19 - 6,05 (m, 1H), 4,41 - 4,17 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 1,84 - 1,65 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 380. $[\alpha]_D^{20}$ = +75,20 °(0,05%, DMSO)

Ejemplo 47: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,32 (t, 0.3H), 6,19 - 6,05 (m, 1H), 4,41 - 4,17 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 1,84 - 1,65 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 380.

Ejemplo 48: ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



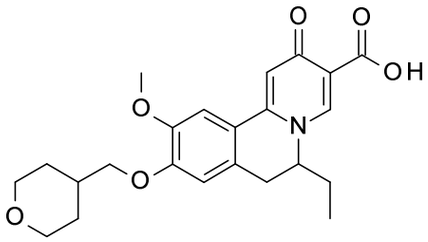
Etapa 1: Preparación de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol) en DMF se le añadió 4-(yodometil)tetrahidropirano (196,7 mg, 0,87 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 80 ºC, y después se enfrió hasta temperatura

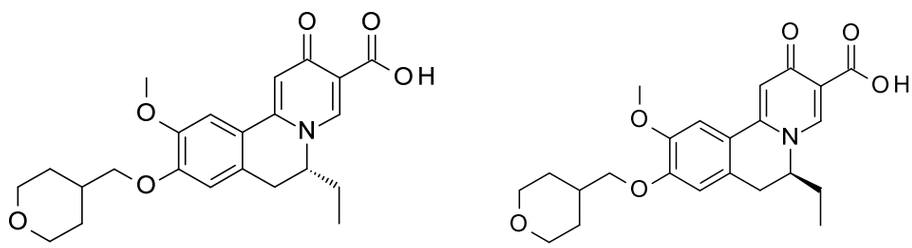
ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 1 en MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (36,7 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml), y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se filtró. La torta de filtro se secó *al vacío* para dar ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (48 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 (s a, 1H), 4,06 (dd, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 5H), 3,58 - 3,34 (m, 3H), 2,94 (d, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 414.

Ejemplo 49 y 50: ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



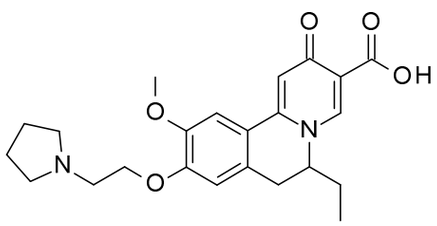
La separación del ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (40 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (12 mg) y ácido (-)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (11,8 mg).

Ejemplo 49: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 (s a, 1H), 4,06 (dd, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 5H), 3,58 - 3,34 (m, 3H), 2,94

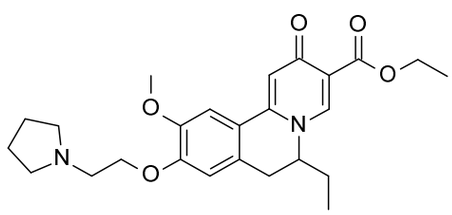
(d, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 414. $[\alpha]_D^{20}$ = +88,73 °(0,11 %, CH_3CN).

Ejemplo 50: RMN^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 (s a, 1H), 4,06 (dd, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 5H), 3,58 - 3,34 (m, 3H), 2,94 (d, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 414.

Ejemplo 51: ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

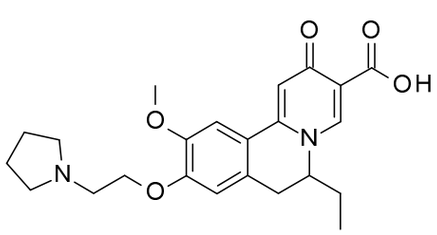


Etapa 1: Preparación de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol) en DMF se le añadió clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (148 mg, 0,87 mmol) y K_2CO_3 (200,1 mg, 1,45 mmol). La mezcla se agitó durante 48 horas a 80 ºC, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

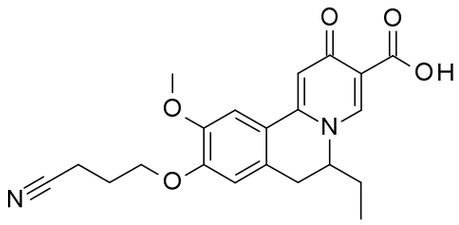
Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



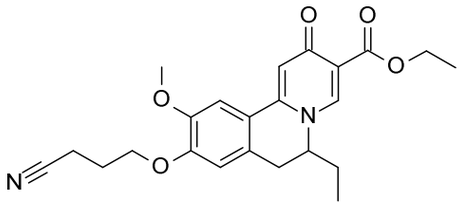
A una solución de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 1 en MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (36,7 mg). La mezcla se agitó durante 2

horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (8 mg). RMN^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.68 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,29 (s a, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,46 - 3,35 (m, 1H), 3,21 - 3,01 (m, 3H), 2,92 (s a, 4H), 1,93 (s a, 4H), 1,74 - 1,52 (m, 2H), 0,92 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 413.

Ejemplo 52: ácido 9-(3-cianopropoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

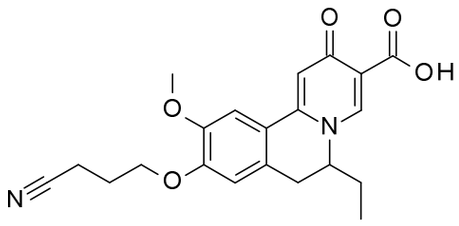


Etapa 1: Preparación de 9-(3-cianopropoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol) en DMF se le añadió 4-bromobutanonitrilo (214,6 mg, 1,45 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a 80 ºC, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 9-(3-cianopropoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

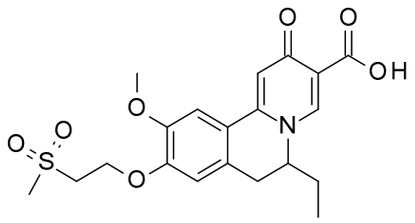
Etapa 2: Preparación de ácido 9-(3-cianopropoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



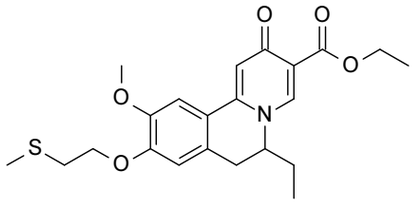
A una solución de 9-(3-cianopropoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 1 en MeOH (9

ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (36,7 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 9-(3-cianopropoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (10 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,32 - 4,15 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,43 (dd, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,74 - 2,64 (m, 2H), 2,34 - 2,17 (m, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 2H), 0,95 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 383.

Ejemplo 53: ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metilsulfoniletoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

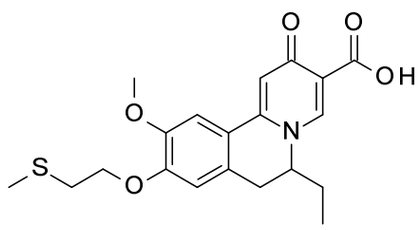


Etapa 1: Preparación de 6-etil-10-metoxi-9-(2-metilsulfaniletoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol) en DMF se le añadió 1-bromo-2-metilsulfanil-etano (134,9 mg, 0,87 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 ºC, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 6-etil-10-metoxi-9-(2-metilsulfaniletoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

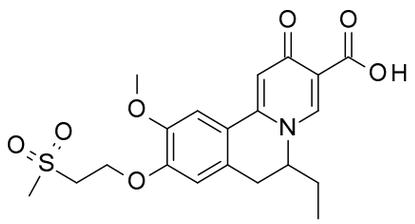
Etapa 2: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metilsulfaniletoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 6-etil-10-metoxi-9-(2-metilsulfaniletoxi)-2-oxo-6,7-

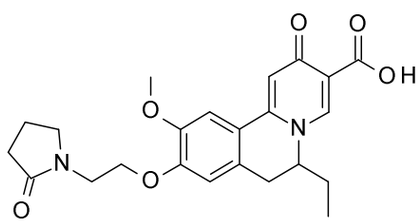
dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 1 en MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (36,7 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml), y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se filtró. La torta de filtro se secó *al vacío* para dar ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metilsulfaniletoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (40 mg).

Etapa 3: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metilsulfoniletoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

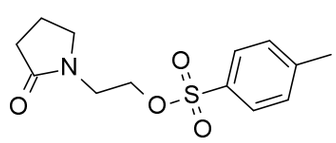


A una solución de ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metilsulfaniletoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (40 mg, 0,1 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió m-CPBA (34,5 mg, 0,2 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metilsulfoniletoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (8 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,60 - 4,48 (m, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,59 - 3,39 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,96 (d, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 0,95 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 422.

Ejemplo 54: ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



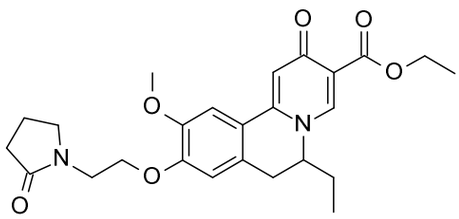
Etapa 1: Preparación de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil 4-metilbencenosulfonato



A una solución de 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona (6,0 g, 46,4 mmol) en DCM se le añadió DMAP (11,3 g, 92,8 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y después se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (9,3 g, 48,8 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente y después se lavó con ácido

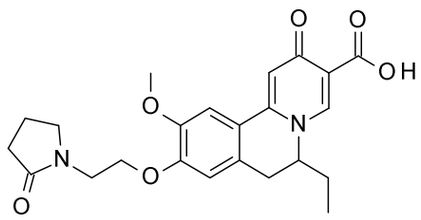
clorhídrico 4 M y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ sucesivamente, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró *al vacío* para dar 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil 4-metilbencenosulfonato (9,99 g).

Etapa 2: Preparación de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



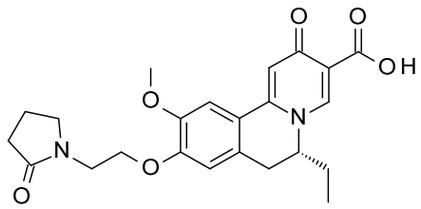
A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol) en DMF se le añadió 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil 4-metilbencenosulfonato (246,6 mg, 0,87 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 ºC, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



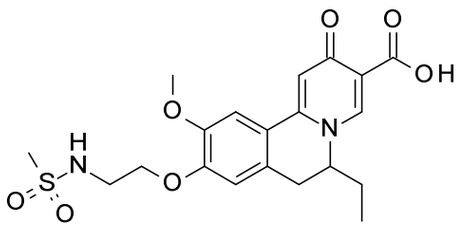
A una solución de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 2 en MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (36,7 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (42 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,27-4,22 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,80 - 3,74 (m, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,41 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,42 (t, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 427.

Ejemplo 55: ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

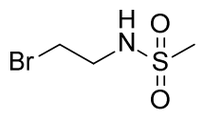


La separación del ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (36 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (12 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,27-4,22 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,80 - 3,74 (m, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,41 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,42 (t, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI^{+}) [(M+H)$^{+}$]: 427.

Ejemplo 56: ácido 6-etil-9-[2-(metanosulfonamido)etoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

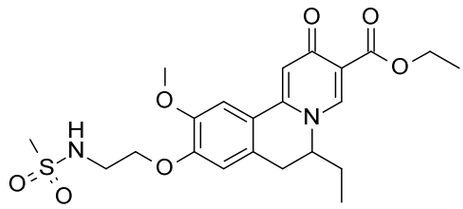


Etapa 1: Preparación de *N*-(2-bromoetil)metanosulfonamida



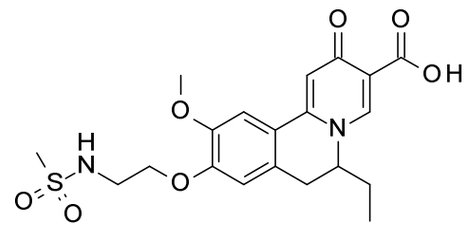
A una solución de bromohidrato de 2-aminoetilbromuro (2,0 g, 9,8 mmol) en DCM se le añadió Et_3N (2,78 ml, 19,6 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se añadió lentamente cloruro de mesilo (0,91 ml, 11,8 mmol) a la solución a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, y después se lavó con ácido clorhídrico 2M y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró *al vacío* para dar *N*-(2-bromoetil)metanosulfonamida (1,64 g).

Etapa 2: Preparación de 6-etil-9-[2-(metanosulfonamido)etoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



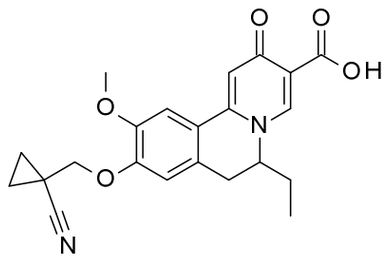
A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol) en DMF se le añadió *N*-(2-bromoetil)metanosulfonamida (117,2 mg, 0,58 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 100 ºC, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 6-etil-9-[2-(metanosulfonamido)etoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de ácido 6-etil-9-[2-(metanosulfonamido)etoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

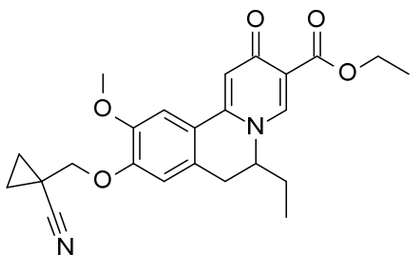


A una solución de 6-etil-9-[2-(metanosulfonamido)etoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 2 en MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (36,7 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 6-etil-9-[2-(metanosulfonamido)etoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (14 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 4,77 - 4,64 (m, 1H), 4,18 - 4,06 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,47 - 3,34 (m, 3H), 3,18 (d, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,60 - 1,40 (m, 2H), 0,81 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 437.

Ejemplo 57: ácido 9-[(1-cianociclopropil)metoxi]-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

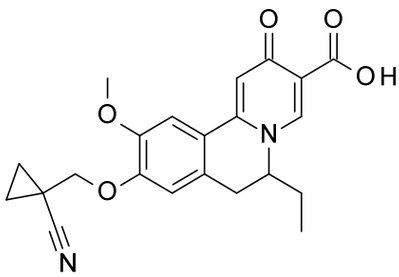


Etapa 1: Preparación de 9-[(1-cianociclopropil)metoxi]-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol) en DMF se le añadió 4-metilbencenosulfonato de (1-cianociclopropil)metilo (137,6 mg, 0,58 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 80 ºC, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 9-[(1-cianociclopropil)metoxi]-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

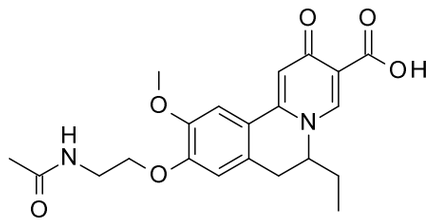
Etapa 2: Preparación de ácido 9-[(1-cianociclopropil)metoxi]-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



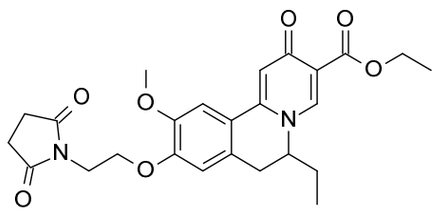
A una solución de 9-[(1-cianociclopropil)metoxi]-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 1 en MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (36,7 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 9-[(1-cianociclopropil)metoxi]-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (19 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$

más MeOD-d_4) δ 8.44 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,34 - 4,12 (m, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,37 - 3,27 (m, 1H), 2,85 (d, 1H), 1,52 (d, 2H), 1,34 (s a, 2H), 1,09 (s a, 2H), 0,81 (s a, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 395.

Ejemplo 58: ácido 9-(2-acetamidoetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

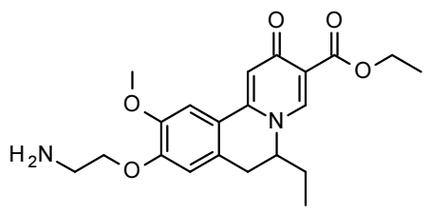


Etapa 1: Preparación de 9-[2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etoxi]-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



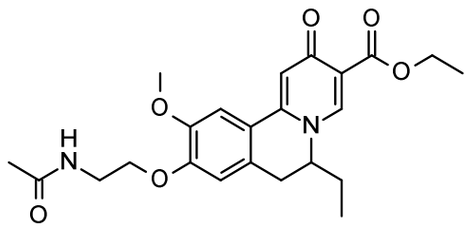
A una solución de 6-etil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (150 mg, 0,44 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 1-(2-bromoetil)pirrolidin-2,5-diona (166,5 mg, 0,66 mmol) y K_2CO_3 (121,4 mg, 0,88 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 100 ºC, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 9-[2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etoxi]-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg).

Etapa 2: Preparación de 9-(2-aminoetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



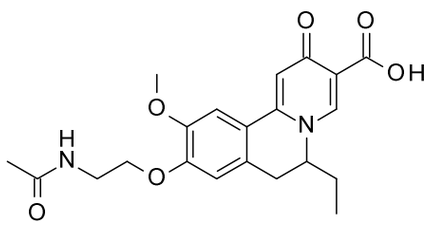
A una solución de 9-[2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etoxi]-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,21 mmol) en EtOH se le añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (37,6 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 60 ºC, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 9-(2-aminoetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (50 mg).

Etapa 3: Preparación de 9-(2-acetamidoetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



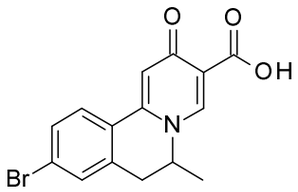
A una solución de 9-(2-aminoetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (30 mg, 0,08 mmol) en MeCN (2 ml) se le añadió Et_3N (16,2 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, y después se añadió cloruro de acetilo (8,2 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida para dar 9-(2-acetamidoetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

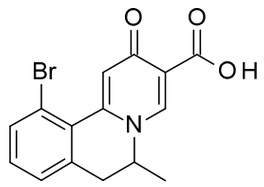
Etapa 4: Preparación de ácido 9-(2-acetamidoetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 9-(2-acetamidoetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 3 en la mezcla de disolvente de MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (10 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 9-(2-acetamidoetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (5,6 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,24 (s a, 1H), 4,34 - 4,09 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,83 - 3,64 (m, 2H), 3,49 - 3,32 (m, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,64-1,53 (m, 2H), 0,94 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 401.

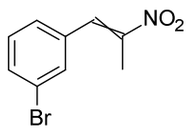
Ejemplo 59 y 60: ácido 9-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido 11-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico





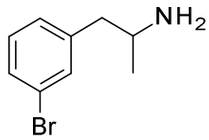
Ejemplo 59 Ejemplo 60

Etapa 1: Preparación de 1-bromo-3-[2-nitroprop-1-enil]benceno



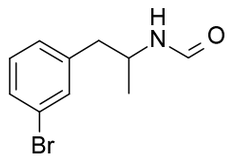
A una solución de 3-bromobenzaldehído (20 g, 0,11 mol) en nitroetano (150 ml) se le añadió acetato de amonio (5,4 g, 0,07 mol). La reacción se sometió a reflujo durante 3 horas a 130 ºC, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, y la solución se lavó con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró *al vacío* para dar 1-bromo-3-[2-nitroprop-1-enil]benceno (22,7 g).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-bromofenil)propan-2-amina



A una solución de 1-bromo-3-[2-nitroprop-1-enil]benceno (10 g, 41.3 mmol) en THF (100 ml) se le añadió $LiAlH_4$ (4.7 g, 123.9 mmol) en porciones a 0 ºC, después la reacción se calentó lentamente hasta 60 ºC y se agitó durante 1 hora. Después de que el 1-bromo-3-[2-nitroprop-1-enil]benceno se consumiese por completo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se inactivó con agua y NaOH acuoso (10 %). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar la 1-(3-bromofenil)propan-2-amina en bruto (5,7 g).

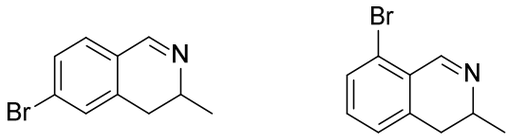
Etapa 3: Preparación de *N*-[2-(3-bromofenil)-1-metil-etil]formamida



A una solución de 1-(3-bromofenil)propan-2-amina en dioxano (30 ml) se le añadió formato de etilo (30 ml). La mezcla se sometió a reflujo. Después de que la 1-(3-bromofenil)propan-2-amina se consumiese por completo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto *N*-[2-(3-bromofenil)-1-metil-etil]formamida en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

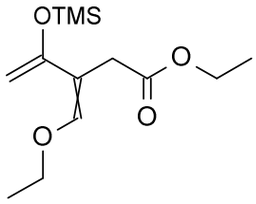
Etapa 4: Preparación de 6-bromo-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina y 8-bromo-3-

metil-3,4-dihidroisoquinolina



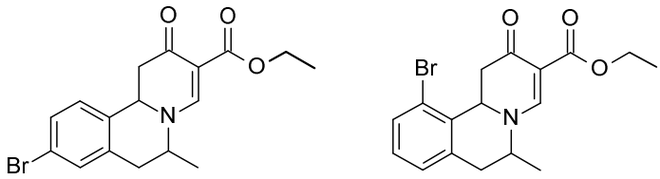
A una solución de *N*-[2-(3-bromofenil)-1-metil-etil]formamida (2,0 g, 8,3 mmol) en DCM se le añadió cloruro de oxalilo (1,2 g, 9,1 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de argón, después la reacción se enfrió hasta -10 ºC y se añadió $FeCl_3$ (1,6 g, 10,0 mmol). La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 24 horas. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico 2M. La capa orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en H_2SO_4 concentrado /MeOH (1/19, 20 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a 70 ºC, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se basificó con $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró a presión reducida para dar la 6-bromo-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina y la 8-bromo-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (1,0 g), que se usó para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de 3-(etoximetilen)-4-trimetilsililoxi-pent-4-enoato de etilo



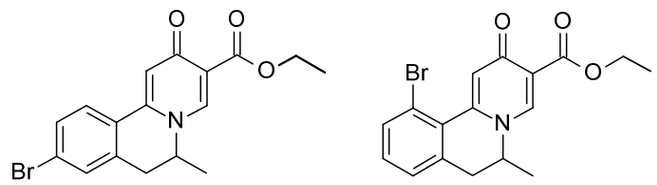
A una solución de Et_3N (19,4 ml, 139 mmol) en tolueno (150 ml) se le añadió una cantidad catalítica de cloruro de cinc fundido (0,26 g), la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después se añadió 3-(etoximetilen)-4-oxo-pentanoato de etilo (11,8 g, 63,3 mmol) a la mezcla. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió lentamente TMSCl (16,1 ml, 126,6 mmol). La mezcla se calentó hasta 40 ºC durante 20 horas y después se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 3-(etoximetilen)-4-trimetilsililoxi-pent-4-enoato de etilo (16,2 g).

Etapa 6: Preparación de 9-bromo-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 11-bromo-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



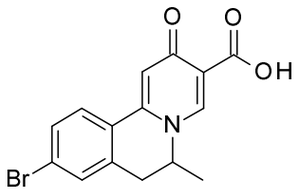
A una mezcla de 6-bromo-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina y 8-bromo-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (1,0 g, 4,46 mmol) en DCM se le añadió TFA (0,34 ml, 4,46 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0,54 ml, 4,46 mmol). Después de otros 5 minutos, se añadió 3-(etoximetilen)-4-trimetilsililoxi-pent-4-enoato de etilo (1,73 g, 6,70 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de que se la 6-bromo-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina y la 8-bromo-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina se consumiesen por completo, la mezcla de reacción se lavó con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 0,2 g de la mezcla de 9-bromo-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato y 11-bromo-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo.

Etapa 7: Preparación de 9-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 11-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo

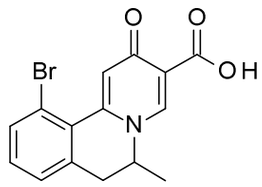


A una mezcla de 9-bromo-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato y 11-bromo-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,55 mmol) en DME y tolueno (5 ml, V/V = 1/1) se le añadió p-cloranilo (135 mg, 20,4 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a 135 ºC con radiación de microondas, y después se concentró a presión reducida. El residuo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 8: Preparación de ácido 9-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido 11-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



Ejemplo 59



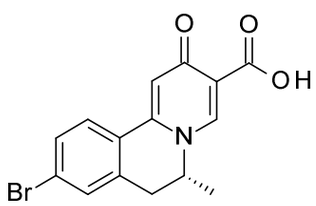
Ejemplo 60

A una mezcla en bruto de 9-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 11-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en MeOH (9 ml) y agua (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (69,6 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en agua (5 ml). La solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y después se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 9-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (8 mg) y ácido 11-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (7 mg).

Ejemplo 59: RMN^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 1H), 3,55 - 3,43 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 1,39 (d, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 334.

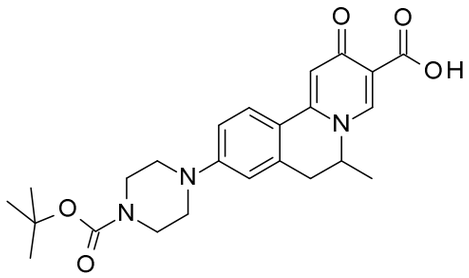
Ejemplo 60: RMN^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 2,98 - 2,91 (m, 1H), 1,37 (d, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 334.

Ejemplo 61: ácido (+)-9-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



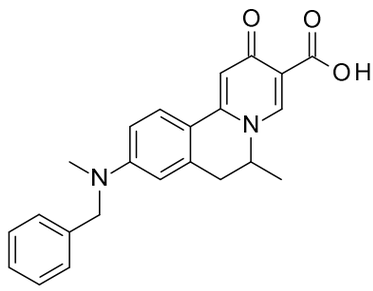
El compuesto del título (39 mg) se obtuvo mediante la separación del ácido 9-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico racémico (120 mg) por HPLC quiral. RMN^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 1H), 3,55 - 3,43 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 1,39 (d, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 334.

Ejemplo 62: ácido 9-(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



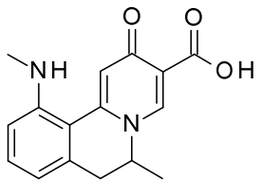
A una solución de ácido 9-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (67 mg, 0,36 mmol), K_2CO_3 (82,8 mg, 0,60 mmol), CuI (5,7 mg, 0,03 mmol) y L-prolina (6,9 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a 100 ºC en atmósfera de argón, y después se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 9-(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (5 mg). RMN^{1}H (400 MHz, MeOD-*d*$_4$) δ 8.76 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 3,64 - 3,58 (m, 4H), 3,44 - 3,41 (m, 4H), 3,27 - 3,18 (m, 1H), 2,96 (d, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,33 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 440.

Ejemplo 63: ácido 9-[bencil(metil)amino]-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



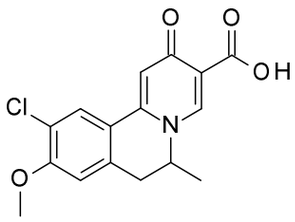
A una solución de ácido 9-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió *N*-metil-1-fenil-metanamina (43,6 mg, 0,36 mmol), K_2CO_3 (82,8 mg, 0,60 mmol), CuI (5,7 mg, 0,03 mmol) y L-prolina (6,9 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a 100 ºC en atmósfera de argón, y después se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 9-[bencil(metil)amino]-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (4,5 mg). RMN^{1}H (400 MHz, MeOD-*d*$_4$) δ 8.70 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,82 - 4,77 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 1,34 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 375.

Ejemplo 64: ácido 6-metil-11-(metilamino)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

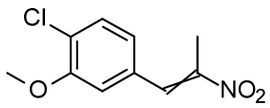


A una mezcla de ácido 9-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido 11-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió una solución de metilamina en MeOH (7 M, 2 ml), K_2CO_3 (82,8 mg, 0,60 mmol), CuI (5,7 mg, 0,03 mmol) y L-prolina (6,9 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a 100 ºC en atmósfera de argón, y después se purificó mediante HPLC-prep para dar el compuesto del título (8 mg). RMN^{1}H (400 MHz, MeOD-*d*$_4$) δ 8.88 (br. s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 2,87 (m, 4H), 1,35 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 285.

Ejemplo 65: ácido 10-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

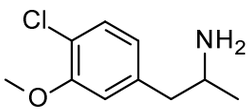


Etapa 1: Preparación de 1-cloro-2-metoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno



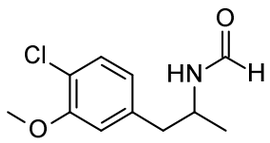
A una solución de 4-cloro-3-metoxi-benzaldehído (25 g, 150 mmol) en tolueno (300 ml) se le añadió nitroetano (27 g, 300 mol), clorhidrato de dimetilamina (36,5 g, 450 mmol) y fluoruro de potasio (8,7 g, 150 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 20 horas con una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y después se inactivó con HCl al 10 % (150 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-cloro-2-metoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno (20 g) como un sólido de color amarillo.

Etapa 2: Preparación de 1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)propan-2-amina



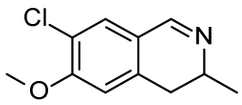
Se disolvió $LiAlH_4$ (11,4 g, 300 mmol) en THF anhidro (200 ml) y se añadió gota a gota la solución de 1-cloro-2-metoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno (20 g, 84 mmol) en THF (200 ml) a 0 ºC. Después de la adición, la reacción se sometió ligeramente a reflujo. Después de que el 1-cloro-2-metoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno se consumiese por completo, la reacción se inactivó con agua y NaOH acuoso (10 %). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar 1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)propan-2-amina en bruto que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 3: Preparación de *N*-[2-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida



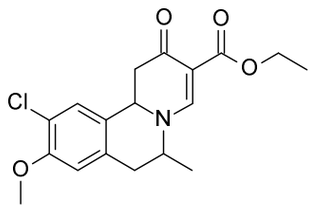
A una solución de 1-(4-cloro-3-metoxi-fenil)propan-2-amina (10,35 g, 50 mmol) en EtOH (300 ml) se le añadió formato de etilo (200 ml) y Et_3N (20 ml) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 días, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar *N*-[2-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida (10 g, rendimiento del 84 %).

Etapa 4: Preparación de 7-cloro-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina



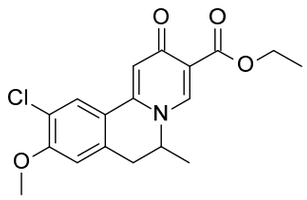
A una solución de *N*-[2-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida (227 mg, 1 mmol) en MeCN (100 ml) se le añadió $POCl_3$ (2,3 g, 15 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla se basificó con amoniaco a pH > 10 y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y después se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 7-cloro-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (65 mg).

Etapa 5: Preparación de 10-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



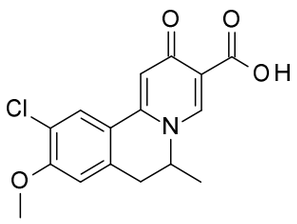
A una solución de 7-cloro-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (80 mg, 0,38 mmol) en DCM se le añadió TFA (0,03 ml, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, después se añadió $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,05 ml, 0,38 mmol). Después de agitar durante otros 5 minutos, se añadió 3-(etoximetilen)-4-trimetilsililoxi-pent-4-enoato de etilo (147,2 mg, 0,57 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de que la 7-cloro-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina se consumiese por completo, la mezcla se lavó con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 10-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (30 mg).

Etapa 6: Preparación de 10-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



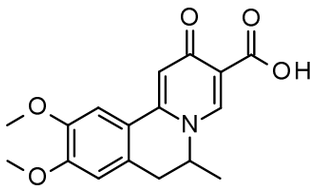
A una solución de 10-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,09 mmol) en DME (1 ml) y tolueno (1 ml) se le añadió p-cloranilo (22,12 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a 135 ºC con radiación de microondas y después se concentró a presión reducida. El residuo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 7: Preparación de ácido 10-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

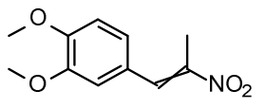


A una mezcla de 10-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en MeOH (3 ml) y agua (1 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (9 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora, y después se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en agua (3 ml), y después se acidificó con ácido clorhídrico y después se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 10-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (3,5 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (br. s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,61 (s a, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,62 - 2,50 (m, 1H), 0,90 (s a, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 320.

Ejemplo 66: ácido 9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

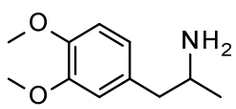


Etapa 1: Preparación de 1,2-dimetoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno



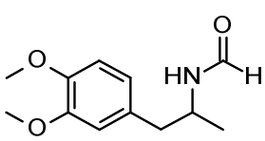
Una mezcla de 3,4-dimetoxi-benzaldehído (25 g, 150 mmol), 1-nitroetano (27 g, 360 mol), clorhidrato de dimetilamina (36,5 g, 450 mmol) y fluoruro de potasio (8,7 g, 150 mmol) en tolueno (300 ml) se calentó a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y después se inactivó con ácido clorhídrico al 10 % (150 ml). Se separó la capa orgánica, y después se lavó con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar 1,2-dimetoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno (20 g) como un sólido de color amarillo.

Etapa 2: Preparación de 1-(3,4-dimetoxifenil)propan-2-amina



A una mezcla de $LiAlH_4$ (11,4 g, 300 mmol) en THF (200 ml) se le añadió una solución de 1,2-dimetoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno (20 g, 84 mmol) en THF (200 ml) gota a gota a una velocidad tal que la mezcla se sometió a reflujo ligeramente. Después de la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas adicionales y después se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (60 ml) gota a gota, y después se filtró la mezcla. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y después se concentró *al vacío* para dar 1-(3,4-dimetoxifenil)propan-2-amina.

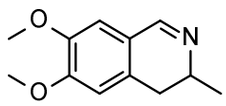
Etapa 3: Preparación de *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-etil]formamida



Se disolvió 1-(3,4-dimetoxifenil)propan-2-amina (10,45 g, 50 mmol) en etanol (300 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gota a gota formato de etilo (200 ml) y trietilamina (20 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 días. La

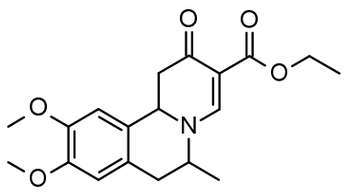
mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-etil]formamida (10 g).

Etapa 4: Preparación de 6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina



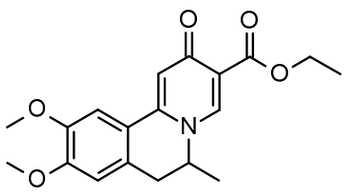
A una solución de *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-etil]formamida (2,37 g, 10 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió $POCl_3$ (2,3 g, 15 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua lentamente. La mezcla resultante se basificó a pH>10 con amoniaco y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (0,9 g).

Etapa 5: Preparación de 9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (800 g, 3,9 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (1,12 g, 6 mmol) en *terc*-butanol (15 ml) se calentó con irradiación de microondas a 150 ºC durante 80 minutos. después la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar 9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato (650 mg) como un sólido viscoso.

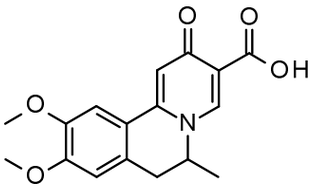
Etapa 6: Preparación de 9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato (250 mg, 0,72 mmol) y cloranilo (355 mg, 1,44 mmol) en tolueno (3 ml) y DME (3 ml) se calentó con irradiación de microondas 135 ºC durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con solución acuosa de NaOH y salmuera, y después se concentró. El residuo se purificó

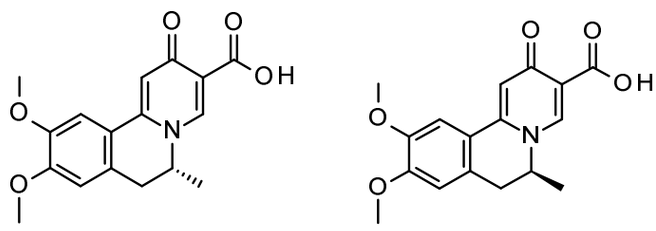
mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un sólido viscoso de color pardo.

Etapa 7: Preparación de ácido 9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



Una mezcla de 9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (350 mg, 1 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (84 mg, 2 mmol) en etanol (4 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó mediante solución diluida de ácido clorhídrico y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar ácido 9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (110 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.83 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,40-3,28 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H), 1,20 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 316.

Ejemplo 67 y 68: ácido (+)-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

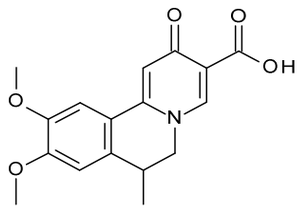


La separación del ácido 9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (100 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (21 mg) y ácido (-)-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (21 mg).

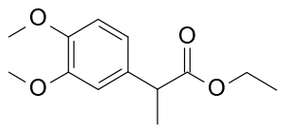
Ejemplo 67: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,56 (a, 1H), 3,99 (d, 6H), 3,48-3,45 (m, 1H), 2,86 (d, 1H), 1,30 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 316. $[\alpha]_D^{20}$ = +96,26 °(0,155 %, CH_3CN).

Ejemplo 68: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,56 (a, 1H), 3,99 (d, 6H), 3,48-3,45 (m, 1H), 2,86 (d, 1H), 1,30 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 316.

Ejemplo 69: ácido 9,10-dimetoxi-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

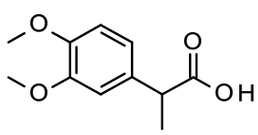


Etapa 1: Preparación de 2-(3,4-dimetoxifenil)propanoato de etilo



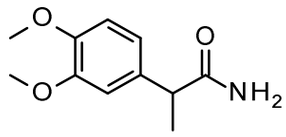
A una solución de 3,4-dimetoxifenil acetato de etilo (18,8 g, 0,084 mol) y triamida hexametilfosfórica (14 g, 0.084 mol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) se le añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (2 M, 42 ml, 0,084 mol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70 ºC. después de 30 minutos a -78 ºC, se añadió yodometano (26,6 g, 0,186 mol) gota a gota mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70 ºC. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas, y después se inactivó mediante adición de solución de NH_4Cl saturada (100 ml). Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Se combinaron todas las capas orgánicas, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2-(3,4-dimetoxifenil)propanoato de etilo como un aceite incoloro (17 g).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)propanoico



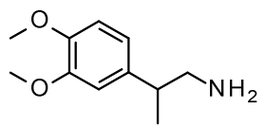
A una solución de 2-(3,4-dimetoxifenil)propanoato de etilo (17 g, 71,3 mmol) en THF (60 ml) y metanol (40 ml) se le añadió una solución de NaOH (6,1 g, 0,15 mol) en agua (60 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, y después se extrajo con DCM (50 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 6 N hasta pH 1, y después se extrajo con DCM (50 ml x 3). La capa orgánica se concentró *al vacío* para dar ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)propanoico (14 g) como un aceite de color amarillo claro.

Etapa 3: Preparación de 2-(3,4-dimetoxifenil)propanamida



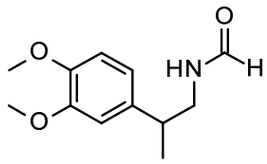
A una solución de ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)propanoico (0,52 g, 2,5 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió $SOCl_2$ (1,2 g, 10 mmol) gota a gota a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de concentrarse *al vacío*, el residuo se disolvió en DCM (5 ml) y después se añadió gota a gota a una solución de NH_3 en DCM a 0 ºC. Después se dejó calentar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente, se agitó durante 3 horas y después se concentró *al vacío* para dar 2-(3,4-dimetoxifenil)propanamida en bruto (0,42 g) como un sólido de color amarillo claro.

Etapa 4: Preparación de 2-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-amina



En un matraz de fondo redondo de tres cuellos se añadió 2-(3,4-dimetoxifenil)propanamida (10,4 g, 50 mmol) y THF seco (250 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo. A la mezcla se le añadió una solución de BH_3 en THF (1 M, 250 ml) gota a gota. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 12 horas, y después se enfrió hasta 0 ºC. Se añadió metanol (150 ml) gota a gota. Se concentró la mezcla *al vacío*, y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (50 ml) y seguido de la adición de ácido clorhídrico (6 M, 175 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas, y después se enfrió hasta temperatura ambiente, después se diluyó con agua (200 ml) y después se extrajo con DCM (200 ml). La capa acuosa se basificó y después se extrajo con DCM (200 ml x 3). Se combinaron las capas orgánicas, y después se lavaron con agua (200 ml), después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-amina (7 g) como un aceite de color pardo claro.

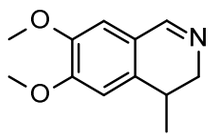
Etapa 5: Preparación de *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)propil]formamida



Se disolvió 2-(3,4-dimetoxifenil)propan-1-amina (0,72 g, 4 mmol) en etanol (2 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron formato de etilo (3 ml, 40 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,175 mmol) gota a gota sucesivamente. La mezcla resultante se sometió a

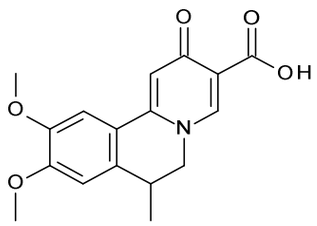
reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró para dar *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)propil]formamida (0,83 g) que se usó sin purificación adicional.

Etapa 6: Preparación de 6,7-dimetoxi-4-metil-3,4-dihidroisoquinolina



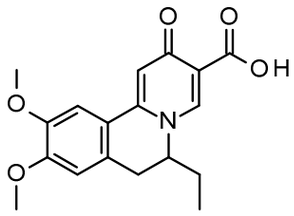
A una solución de *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)propil]formamida (3,3 g, 1,5 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió $POCl_3$ (3,9 g, 2,5 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua lentamente. La mezcla resultante se basificó a pH > 10 con amoniaco y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6,7-dimetoxi-4-metil-3,4-dihidroisoquinolina (1,6 g).

Etapa 7: Preparación de ácido 9,10-dimetoxi-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

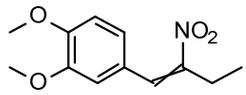


Una mezcla de 6,7-dimetoxi-4-metil-3,4-dihidroisoquinolina (250 mg, 1,2 mmol), ácido clorhídrico en dioxano (0,5 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (300 mg, 1,3 mmol) en DMSO (1,5 ml) se calentó con irradiación de microondas a 130 ºC durante 3 horas. A esta mezcla se le añadió MnO_2 (435 mg, 5 mmol), y después se calentó durante 1 hora adicional. Después se añadió MnO_2 adicional (218 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se calentó durante 1 hora. La mezcla se repartió entre DCM y agua, y la capa acuosa se acidificó mediante ácido clorhídrico. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar ácido 9,10-dimetoxi-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (20 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 8,79 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 1,18 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 316.

Ejemplo 70: ácido 6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

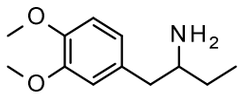


Etapa 1: Preparación de 1,2-dietoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno



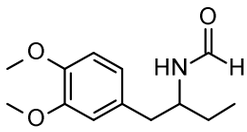
Una mezcla de 3,4-dimetoxibenzaldehído (112,5 g, 677 mmol), nitropropano (122 g, 1355 mol), dimetilamina HCl (164 g, 2,33 mmol) y fluoruro de potasio (39,1 g, 677 mmol) en tolueno (1500 ml) se sometió a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 20 horas. Después se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (800 ml) y después se inactivó con ácido clorhídrico al 10 % (250 ml). Se separó la capa orgánica, y después se lavó con agua (250 ml) y salmuera (250 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1,2-dimetoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno (120 g) como un sólido de color amarillo.

Etapa 2: Preparación de 1-(3,4-dimetoxifenil)butan-2-amina



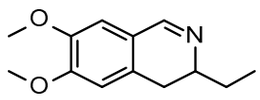
A una solución de 1,2-dimetoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno (108 g, 454 mmol) en metanol (500 ml) se le añadió Pd/C (10,0 g). La mezcla se agitó a 50 ºC en una atmósfera de H_2 de 344,73 kPa (50 psi) durante 60 horas, y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para dar 1-(3,4-dimetoxifenil)butan-2-amina (54,0 g) como un sólido de color blanco.

Etapa 3: Preparación de *N*-[1-[(3,4-dietoxifenil)metil]propil]formamida



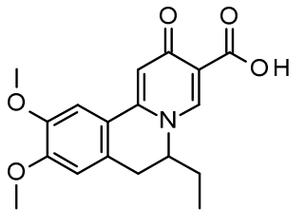
Se disolvió 1-(3,4-dimetoxifenil)butan-2-amina (54 g, 258 mmol) en etanol (250 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron sucesivamente formato de etilo (300 ml) y trietilamina (20 ml) gota a gota. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 días. Se concentró la mezcla *al vacío* para dar *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]propil]formamida (50,0 g).

Etapa 4: Preparación de 3-etil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina



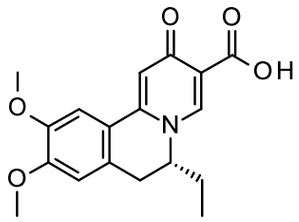
A una solución de *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]propil]formamida (50,0 g, 211 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió $POCl_3$ (48,4 g, 316,4 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora, La mezcla resultante se basificó a pH>10 con amoniaco y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 3-etil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina.

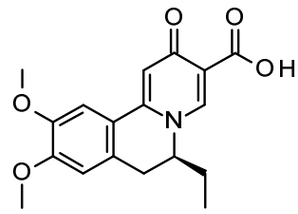
Etapa 5: Preparación de ácido 6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



Una mezcla de 3-etil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (4 g, 18 mmol), ácido clorhídrico en dioxano (5 M, 2 ml, 10 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (4, 21,6 mmol) en DMSO (20 ml) se calentó con irradiación de microondas a 125 ºC durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió MnO_2 (4,7 g, 54 mmol), y después la mezcla se calentó a 120 ºC durante 5 horas. Después se añadió MnO_2 adicional (1,6 g, 18 mmol) y la mezcla se calentó durante 2 horas adicionales. La mezcla se repartió entre DCM y agua, y la capa acuosa se acidificó mediante ácido clorhídrico hasta pH 1. La capa orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y después se recristalizó en etanol para dar ácido 6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico como un sólido de color blanco (1,8 g). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 8,81 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,36 (dd, 1H), 3,02 (d, 1H), 1,52-1,44 (m, 2H), 0,81 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 330.

Ejemplo 71 y 72: ácido (6*R*)-(+)-6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (6*S*)-(-)-6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico





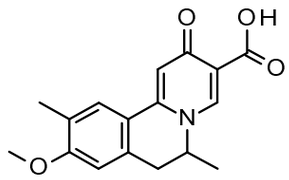
Ejemplo 71 Ejemplo 72

La separación del ácido 6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (50 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (10 mg) y ácido (-)-6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (10 mg).

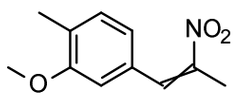
Ejemplo 71: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.81 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,36 (dd, 1H), 3,02 (d, 1H), 1,52-1,44 (m, 2H), 0,81 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 330. $[\alpha]_D^{20}$ = +121,21 (0,165 %, CH_3CN), la estereoquímica absoluta se determinó mediante el estudio de difracción de rayos X de su enantiómero (6*S*) Ejemplo 72.

Ejemplo 72: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.81 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,36 (dd, 1H), 3,02 (d, 1H), 1,52-1,44 (m, 2H), 0,81 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 330, la estereoquímica absoluta se determinó mediante el estudio de difracción de rayos X (Figura 1).

Ejemplo 73: ácido 9-metoxi-6,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

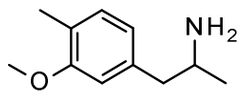


Etapa 1: Preparación de 2-metoxi-1-metil-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno



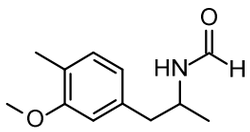
Una mezcla de 3-metoxi-4-metil-benzaldehído (20 g, 133 mmol), nitroetano (250 g, 3,3 mol) y NH_4OAc (51 g, 665 mmol) se calentó a 110 ºC durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo-agua (1000 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (400 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 ml) y salmuera (400 ml), y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2-metoxi-1-metil-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno como un sólido (10 g).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-metoxi-4-metil-fenil)propan-2-amina



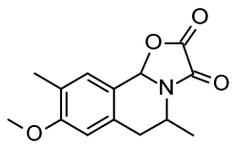
Una mezcla de 2-metoxi-1-metil-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno (14 g, 67,5 mmol) y Pd/C (2 g) en metanol (150 ml) se agitó a 50 ºC en una atmósfera de H_2 de 344,737 kPa (50 psi) durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y la torta de filtro se lavó con metanol (30 ml x 3). La solución combinada de metanol se concentró para dar un residuo, que se disolvió en ácido clorhídrico 2 N (150 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La solución acuosa se ajustó a pH 12 con solución de NaOH, y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y después se concentraron *al vacío* y después se purificaron mediante cromatografía en columna para dar 1-(3-metoxi-4-metil-fenil)propan-2-amina (3,6 g) como un aceite incoloro.

Etapa 3: Preparación de *N*-[2-(3-metoxi-4-metil-fenil)-1-metil-etil]formamida



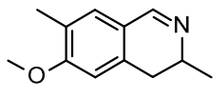
Se disolvió 1-(3-metoxi-4-metil-fenil)propan-2-amina (3,6 g, 20 mmol) en etanol (12 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron formato de etilo (24 ml, 300 mmol) y trietilamina (1 ml, 7 mmol) gota a gota sucesivamente, y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 días. Se concentró la mezcla para dar *N*-[2-(3-metoxi-4-metil-fenil)-1-metil-etil]formamida (3 g).

Etapa 4: Preparación de 8-metoxi-5,9-dimetil-6,10b-dihidro-5*H*-oxazol[2,3-a]isoquinolin-2,3-diona



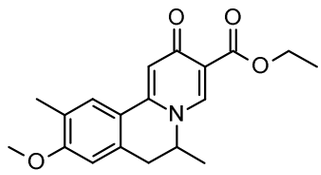
A una solución de *N*-[2-(3-metoxi-4-metil-fenil)-1-metil-etil]formamida (3 g, 15 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (2,1 g, 16,5 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se enfrió hasta -10 ºC. Se añadió cloruro de hiero (III) (2,9 g, 18 mmol). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente, y después se agitó durante toda la noche, y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para dar 8-metoxi-5,9-dimetil-6,10b-dihidro-5*H*-oxazolo[2,3-a]isoquinolin-2,3-diona como un aceite de color oscuro (3,5 g).

Etapa 5: Preparación de 6-metoxi-3,7-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina



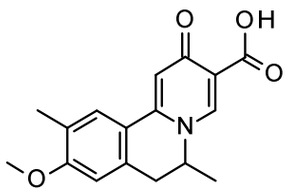
Una mezcla de 8-metoxi-5,9-dimetil-6,10b-dihidro-5*H*-oxazolo[2,3-a]isoquinolin-2,3-diona (3,5 g, 11,5 mmol) en H_2SO_4 concentrado/MeOH (1/19, 80 ml) se sometió a reflujo durante 20 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo de color rojo oscuro se disolvió en agua (100 ml), y después se basificó con amoniaco y después se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6-metoxi-3,7-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina como un aceite de color amarillo claro (0,9 g).

Etapa 6: Preparación de 9-metoxi-6,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-metoxi-3,7-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina (300 mg, 1,59 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (350 mg, 1,89 mmol) en DMF (2 ml) se calentó con irradiación de microondas a 170 ºC durante 4,5 horas. Después la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en tolueno (2,5 ml) y DME (2,5 ml) con cloranilo (245 mg, 1 mmol). La mezcla se calentó a 135 ºC durante 10 minutos, y después se concentró para dar 9-metoxi-6,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (1,2 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

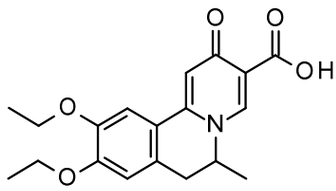
Etapa 7: Preparación de ácido 9-metoxi-6,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



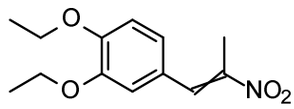
Una mezcla de 9-metoxi-6,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (1,2 g) en bruto y monohidrato de hidróxido de litio (126 mg, 3 mmol) en metanol (5 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó mediante solución diluida de ácido clorhídrico a pH 1, y

se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar ácido 9-metoxi-6,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (30 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d_6*): δ 8.83 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,39 (dd, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,20 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 300.

Ejemplo 74: ácido 9,10-dietoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

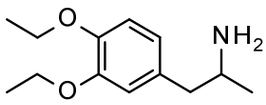


Etapa 1: Preparación de 1,2-dietoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno



Una mezcla de 3,4-dietoxi-benzaldehído (19,4 g, 100 mmol), 1-nitroetano (27 g, 360 mol), clorhidrato de dimetilamina (36,5 g, 450 mmol) y fluoruro de potasio (8,7 g, 150 mmol) en tolueno (300 ml) se sometió a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 20 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y después se inactivó con ácido clorhídrico al 10 % (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1,2-dietoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno (10 g) como un sólido de color amarillo.

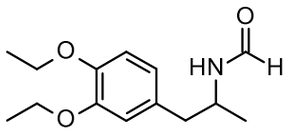
Etapa 2: Preparación de 1-(3,4-dietoxifenil)propan-2-amina



A una mezcla de $LiAlH_4$ (11,4 g, 300 mmol) en THF (200 ml) se le añadió una solución de 1,2-dimetoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno (10 g, 40 mmol) en THF (200 ml) gota a gota a una velocidad tal que la mezcla se sometió a reflujo ligeramente. Después de completar la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas adicionales, y después se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua gota a gota (60 ml) y la mezcla resultante se filtró. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró *al vacío* para dar 1-(3,4-

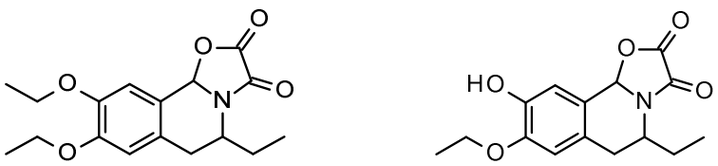
dietoxifenil)propan-2-amina en bruto, que se usó directamente en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de *N*-[2-(3,4-dietoxifenil)-1-metil-etil]formamida



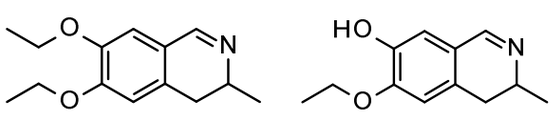
Se disolvió 1-(3,4-dietoxifenil)propan-2-amina (2,23 g, 10 mmol) en etanol (30 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron sucesivamente formato de etilo (20 ml) y trietilamina (2 ml) gota a gota. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 días. Se concentró la mezcla *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar *N*-[2-(3,4-dietoxifenil)-1-metil-etil]formamida (2 g).

Etapa 4: Preparación de 8,9-dietoxi-5-etil-6,10b-dihidro-5*H*-oxazolo[2,3-a]isoquinolin-2,3-diona y 8-etoxi-5-etil-9-hidroxi-6,10b-dihidro-5*H*-oxazolo[2,3-a]isoquinolin-2,3-diona



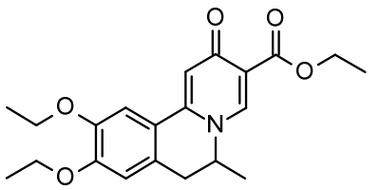
A una solución de *N*-[2-(3,4-dietoxifenil)-1-metil-etil]formamida (2 g, 7,5 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (1,05 g, 8,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se enfrió hasta -10 ºC. Se añadió cloruro de hiero (III) (1,45 g, 9 mmol) a la mezcla. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después se agitó durante toda la noche, y después se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color oscuro (2 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de 6,7-dietoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina y 6-etoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol



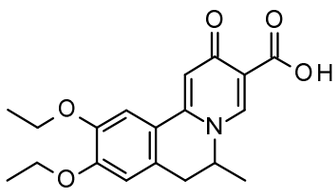
Una mezcla de 8,9-dietoxi-5-etil-6,10b-dihidro-5*H*-oxazolo[2,3-a]isoquinolin-2,3-diona y 8-etoxi-5-etil-9-hidroxi-6,10b-dihidro-5*H*-oxazolo[2,3-a]isoquinolin-2,3-diona (2 g) en acetonitrilo (10 ml) y H_2SO_4 concentrado/MeOH (1/19, 40 ml) se sometió a reflujo durante 20 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar 6,7-dietoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (58 mg) y 6-etoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol (450 mg).

Etapa 6: Preparación de 9,10-dietoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



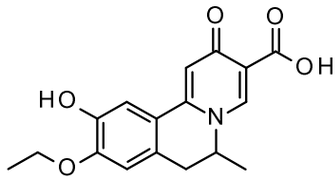
Una mezcla de 6,7-dietoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (55 mg, 0,24 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (57 mg, 0,31 mmol) en DMF (0,8 ml) se calentó con irradiación de microondas a 170 ºC durante 90 minutos. Después la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar un residuo, que se disolvió en tolueno (1 ml) y DME (1 ml) con cloranilo (40 mg, 0,17 mmol). La mezcla se calentó a 130 ºC durante 10 minutos, y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se concentró para dar 9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Preparación de ácido 9,10-dietoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

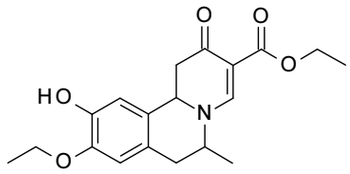


Una mezcla de 9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (110 mg) y monohidrato de hidróxido de litio (40 mg, 1 mmol) en metanol (3 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó mediante solución diluida de ácido clorhídrico, y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar ácido 9,10-dietoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (4 mg). RMN^{1}H (400 MHz, MeOD-*d_4*): 8,79 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,22-4,15 (m, 4H), 3,45 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 1,50-1,45 (m, 6H), 1,35 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 344.

Ejemplo 75: ácido 9-etoxi-6-metil-10-hidroxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

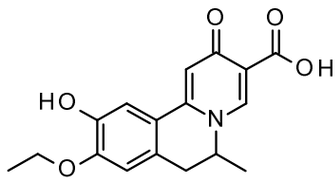


Etapa 1: Preparación de 9-etoxi-10-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-etoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol (350 mg, 1,70 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (472 mg, 2,55 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 170 ºC durante 1,5 horas con irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml), y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, después se concentraron para dar producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 9-etoxi-10-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (300 mg) como un aceite de color pardo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

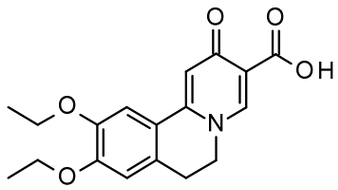
Etapa 2: Preparación de ácido 9-etoxi-10-hidroxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



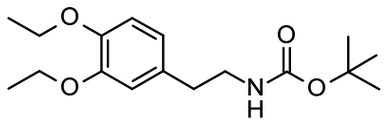
Una mezcla de 9-etoxi-10-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,87 mmol) y p-cloranilo (213 mg, 0,87 mmol) in DME (1 ml) y tolueno (1 ml) se calentó a 135 ºC durante 20 minutos con irradiación de microondas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar una mezcla de éster y ácido carboxílico (163 mg). Después la mezcla se disolvió en CH_3OH (4 ml) y H_2O (1 ml), y después se añadió monohidrato de hidróxido de litio (84 mg, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con H_2O (10 ml) y se acidificó mediante ácido clorhídrico 1 M a

pH 2. Después la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml x 3), las capas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se lavó con EtOH/ Et_2O para dar ácido 9-etoxi-10-hidroxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (130 mg) como un sólido de color amarillo. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (br. s,1H), 8,81 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,32 (dd, 1H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 1,19 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 316.

Ejemplo 76: ácido 9,10-dietoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

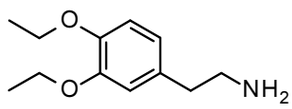


Etapa 1: Preparación de *N*-[2-(3, 4-dietoxifenil)etil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de *terc*-butil éster del ácido [2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil]-carbámico (253 g, 10 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió carbonato de potasio (2,1 g) y yodoetano (3,12 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y después se concentró *al vacío*. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua y salmuera, y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar *N*-[2-(3,4-dietoxifenil)etil]carbamato de *terc*-butilo (2,8 g).

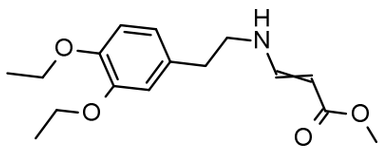
Etapa 2: Preparación de 2-(3,4-dietoxifenil)etanamina



A una solución de *N*-[2-(3,4-dietoxifenil)etil]carbamato de *terc*-butilo (3,09 g) en diclorometano (20 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió otro lote de ácido trifluoroacético (5 ml). Después la mezcla se agitó durante otras 2 horas. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M) gota a gota. Se extrajo la mezcla con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con agua y salmuera, y después se secaron sobre sulfato de magnesio

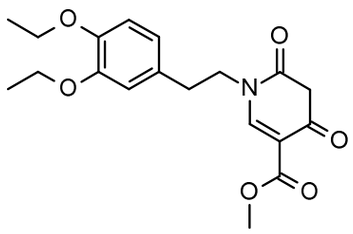
anhidro y después se concentraron *al vacío* para dar 2-(3,4-dietoxi-fenil)-etilamina (1,8 g) como un aceite de color amarillo.

Etapa 3: Preparación de 3-[2-(3,4-dietoxifenil)etilamino]prop-2-enoato de metilo



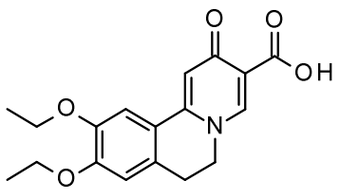
Una mezcla de 2-(3,4-dietoxifenil)etanamina (1,8 g, 9 mmol) y prop-2-inoato de metilo (0,84 g, 10 mmol) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de completarse la reacción, se retiró el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 3-[2-(3,4-dietoxifenil)etilamino]prop-2-enoato de metilo (2,0 g).

Etapa 4: Preparación de 1-[2-(3,4-dietoxifenil)etil]-4,6-dioxo-piridin-3-carboxilato de metilo



A una solución de 3-[2-(3,4-dietoxifenil)etilamino]prop-2-enoato de metilo (2,0 g, 6.2 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió dicloruro de malonilo (0,98 g, 6,8 mmol) lentamente a 50 ℃. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 2 horas y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 1-[2-(3,4-dietoxifenil)etil]-4,6-dioxo-piridin-3-carboxilato de metilo (400 mg).

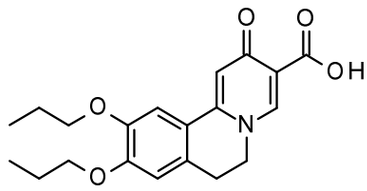
Etapa 5: Preparación de ácido 9,10-dietoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



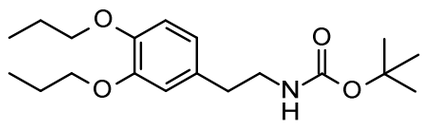
A una solución de 1-[2-(3,4-dietoxifenil)etil]-4,6-dioxo-piridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,55 mmol) en xileno (2 ml) se le añadió $POCl_3$ (2 ml) gota a gota a 0-5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora, Después se retiró el disolvente, y después se añadieron THF/agua (10 ml, V/V = 5/1) y monohidrato de hidróxido de litio (1,96 g, 40 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó a 50 ºC durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se retiró el disolvente orgánico,

después la mezcla se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con diclorometano (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentraron para dar un sólido de color amarillo claro, que se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 9,10-dietoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (18 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 8,77 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,35 (m, 4H), 4,14 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 1,36 (t, 6H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 330.

Ejemplo 77: ácido 2-oxo-9,10-dipropoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

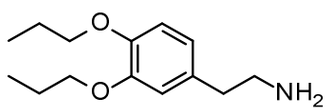


Etapa 1: Preparación de *N*-[2-(3,4-dipropoxifenil)etil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de *terc*-butil éster del ácido [2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil]-carbámico (2,53 g) en DMF (20 ml) se le añadió K_2CO_3 (2.1) y bromopropano (3,0 g, 24,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 3 horas, y después se concentró *al vacío*. Se le añadió al residuo solución saturada de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, y después se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar *N*-[2-(3, 4-dipropoxifenil)etil]carbamato de *terc*-butilo (3,2 g) como un aceite de color amarillo.

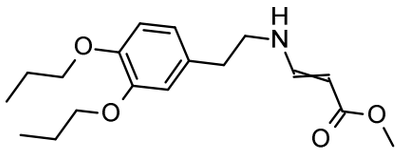
Etapa 2: Preparación de 2-(3,4-dipropoxifenil)etanamina



A una solución de *N*-[2-(3,4-dipropoxifenil)etil]carbamato de *terc*-butilo (3,0 g) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadieron otros 5 ml de TFA a la mezcla. Después de agitarse durante 2 horas, se añadió gota a gota una solución acuosa de NaOH (1 M). Se extrajo la mezcla con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y después se concentró *al vacío* para dar 2-(3,4-dipropoxi-fenil)-etilamina (2,0 g) como un aceite

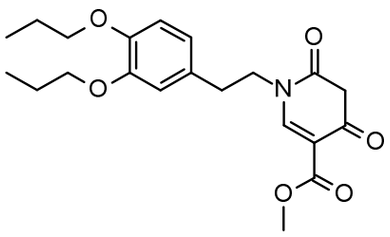
de color amarillo.

Etapa 3: Preparación de 3-[2-(3,4-dipropoxifenil)etilamino]prop-2-enoato de metilo



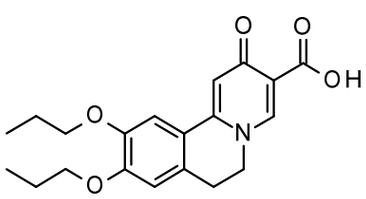
Una mezcla de 2-(3,4-dipropoxifenil)etanamina (2,37 g, 10 mmol) y prop-2-inoato de metilo (0,84 g, 10 mmol) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de completarse la reacción, se retiró el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 3-[2-(3,4-dipropoxifenil)etilamino]prop-2-enoato de metilo (2,6 g).

Etapa 4: Preparación de 1-[2-(3,4-dipropoxifenil)etil]-4,6-dioxo-piridin-3-carboxilato de metilo



A una solución de 3-[2-(3,4-dipropoxifenil)etilamino]prop-2-enoato de metilo (2,0 g, 6.2 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió dicloruro de malonilo (0,98 g, 6,8 mmol) lentamente a 50 ℃. La mezcla de reacción se agitó entonces durante 2 horas y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 1-[2-(3,4-dipropoxifenil)etil]-4,6-dioxo-piridin-3-carboxilato de metilo (400 mg).

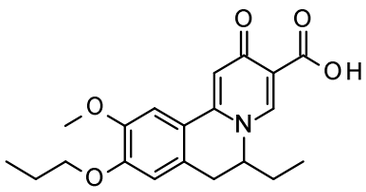
Etapa 5: Preparación de ácido 9,10-dipropoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



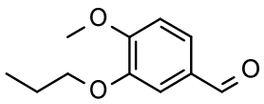
A una solución de 1-[2-(3,4-dipropoxifenil)etil]-4,6-dioxo-piridin-3-carboxilato de metilo (400 mg, 1,07 mmol) en xileno (10 ml) se le añadió $POCl_3$ (2 ml) gota a gota a 0-5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora y después se concentró la mezcla de reacción. Al residuo se le añadió THF/agua (V/V = 5/1) y

monohidrato de hidróxido de litio (1,96 g, 40 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se retiró el disolvente orgánico, después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2 M. Se extrajo la mezcla con diclorometano (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron para dar un sólido de color amarillo claro, que se purificó para dar ácido 9,10-dipropoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (21 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.77 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,04 (m, 4H), 3,64 (t, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,00 (m, 6H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 358.

Ejemplo 78: ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

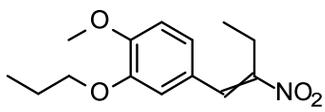


Etapa 1: Preparación de 4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído



A una solución agitada de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (10,0 g, 66 mmol) y carbonato de potasio (30 g, 217 mmol) en dimetilformamida (50 ml) se le añadió 1-bromopropano (18,4 g, 150 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 ºC durante 12 horas, y después se enfrió hasta temperatura ambiente, La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró. Se obtuvo 4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído (10,0 g) sin purificación adicional.

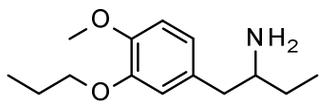
Etapa 2: Preparación de 1-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]-2-propoxi-benceno



Una mezcla de 4-metoxi-3-propoxi-benzaldehído (2,0 g, 10,3 mmol) y acetato de amonio (0,5 g, 6,5 mmol) en nitropropano (10 ml) se sometió a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con agua (100 ml), y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se

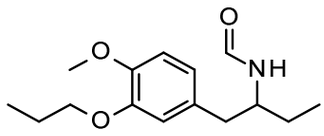
purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]-2-propoxi-benceno (1,7 g).

Etapa 3: Preparación de 1-(4-metoxi-3-propoxi-fenil)butan-2-amina



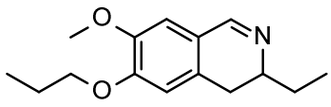
A una solución de $LiAlH_4$ (28,0 mmol, 2 M en THF) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (95 %, 0,74 ml) gota a gota. Después de agitarse durante 10 minutos, se añadió una solución de 1-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]-2-propil-benceno (1,6 g, 6,5 mmol) en THF (12 ml) gota a gota a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales. Después de enfriarse a 0 ºC, se añadieron isopropanol (4,6 ml) y solución acuosa de NaOH (2,0 M, 3,2 ml) sucesivamente. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más, después se filtró. El filtrado se concentró para dar 1-(4-metoxi-3-propoxi-fenil)butan-2-amina, que se usó sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-[(4-metoxi-3-propoxi-fenil)metil]propil]formamida



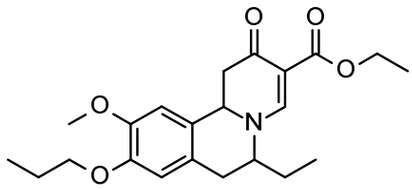
Una mezcla de 1-(4-metoxi-3-propoxifenil)butan-2-amina (1,0 g, 4,2 mmol) y formato de etilo (10 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar la *N*-[1-[(4-metoxi-3-propoxifenil)metil]propil]formamida en bruto (1,1 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de 3-etil-7-metoxi-6-propoxi-3,4-dihidroisoquinolina



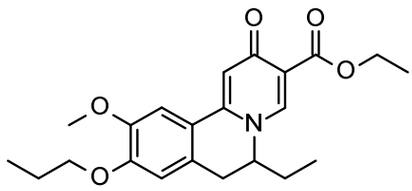
A una solución de *N*-[1-[(4-metoxi-3-propoxifenil)metil]propil]formamida (500 mg, 2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió $POCl_3$ (307 mg, 2 mmol) gota a gota a 0-5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas y después se concentró. Se añadió a la mezcla acetato de etilo, y después la mezcla se lavó con bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró para dar 3-etil-7-metoxi-6-propoxi-3,4-dihidroisoquinolina (400 mg), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 6: Preparación de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



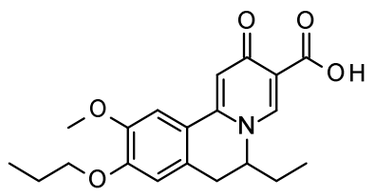
Una mezcla de 3-etil-7-metoxi-6-propxil-3,4-dihidroisoquinolina (494 mg, 2 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (465,5 mg, 2,5 mmol) en EtOH (10 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (300 mg).

Etapa 7: Preparación de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propil-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,77 mmol) y p-cloranilo (300 mg, 1,2 mmol) en dimetoxietano y tolueno (40 ml, V/V = 1/1) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (200 mg).

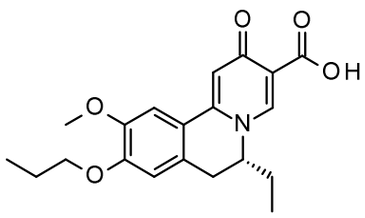
Etapa 8: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

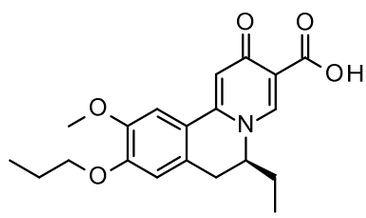


A una solución de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,52 mmol) en metanol y agua (20 ml, V/V = 1) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (480 mg, 10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con diclorometano (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (100 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.81 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H),

7,04 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,33 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 2H), 0,99 (t, 3H), 0,87 (m, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 358.

Ejemplo 79 y 80: ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



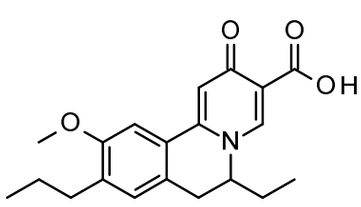


La separación del ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (100 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (26,9 mg) y ácido (-)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (28,3 mg).

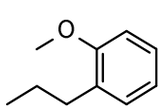
Ejemplo 79: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.81 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,33 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 2H), 0,99 (t, 3H), 0,87 (m, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 358. $[\alpha]_D^{20}$ = + 90,9° (0,025 %, CH_3CN).

Ejemplo 80: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 8,81 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,33 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 2H), 0,99 (t, 3H), 0,87 (m, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 358.

Ejemplo 81: ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

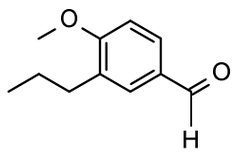


Etapa 1: Preparación de 1-metoxi-2-propil-benceno



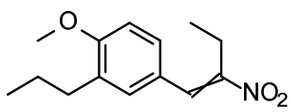
A una solución agitada de 2-n-propilfenol (13,6 g, 100 mmol) y NaH (60% p/p en aceite mineral, 4,0 g, 100 mmol) en DMF (70 ml) se le añadió yodometano (21,0 g, 150 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se diluyó con H_2O (100 ml) y después se extrajo con éter dietílico (150 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (100 ml) y salmuera (100 ml), y después se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó en columna para dar 1-metoxi-2-propil-benceno (15,0 g) como un aceite incoloro.

Etapa 2: Preparación de 4-metoxi-3-propil-benzaldehído



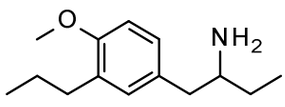
Una solución de 1-metoxi-2-propil-benceno (7,5 g, 50,0 mmol) en DMF seco (4,2 ml, 52,8 mol) se enfrió hasta -5℃ y después se añadió $POCl_3$ (6,0 ml, 64,2 mmol) a la mezcla gota a gota. Se dejó calentar la suspensión resultante hasta temperatura ambiente durante 2 horas y después se sometió a reflujo durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Después se añadió agua (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 4-metoxi-3-propil-benzaldehído (1,6 g).

Etapa 3: Preparación de 1-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]-2-propil-benceno



Una mezcla de 4-metoxi-3-propil-benzaldehído (2,0 g, 11,2 mmol) y acetato de amonio (0,5 g, 6,5 mmol) en nitropropano (10 ml) se sometió a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]-2-propil-benceno (1,6 g).

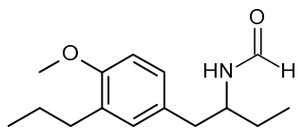
Etapa 4: Preparación de 1-(4-metoxi-3-propil-fenil)butan-2-amina



A una solución de $LiAlH_4$ (28,0 mmol) en THF (50 ml) se le añadió ácido sulfúrico

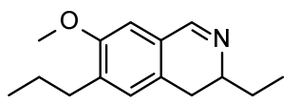
concentrado (95 %, 0,74 ml) gota a gota. Tras 10 minutos, se añadió una solución de 1-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]-2-propil-benceno (1,6 g, 6,5 mmol) en THF (12 ml) gota a gota a la mezcla a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales. Después de enfriarse a 0 ºC, se añadieron isopropanol (4,6 ml) y una solución acuosa de NaOH (2,0 M, 3,2 ml). La mezcla resultante se filtró, y se concentró el filtrado para dar 1-(4-metoxi-3-propil-fenil)butan-2-amina, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 5: Preparación de *N*-[1-[(4-metoxi-3-propil-fenil)metil]propil]formamida



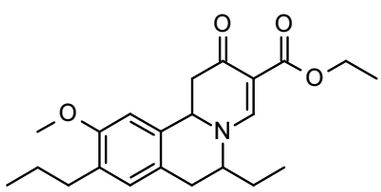
Una mezcla de 1-(4-metoxi-3-propil-fenil)butan-2-amina (1,2 g, 5,4 mmol) y formato de etilo (20 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar la *N*-[1-[(4-metoxi-3-propil-fenil)metil]propil]formamida en bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 6: Preparación de 3-etil-7-metoxi-6-propil-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución de *N*-[1-[(4-metoxi-3-propil-fenil)metil]propil]formamida (125 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió $POCl_3$ (80 mg, 0,52 mmol) gota a gota a 0-5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas y después se concentró. Al residuo se le añadió ácido clorhídrico (2 M) diluido, y la mezcla resultante se lavó con EtOAc. La capa acuosa se neutralizó con monohidrato de hidróxido de litio y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró para dar 3-etil-7-metoxi-6-propil-3,4-dihidroisoquinolina (57 mg), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

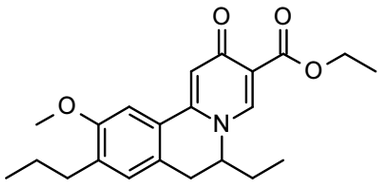
Etapa 7: Preparación de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propil-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 3-etil-7-metoxi-6-propil-3,4-dihidroisoquinolina (57 mg, 0,25 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (138 mg, 0,75 mmol) en etanol (2 ml) se

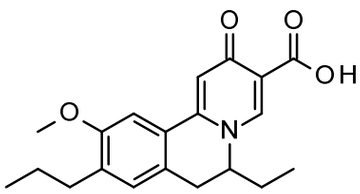
sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propil-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 8: Preparación de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



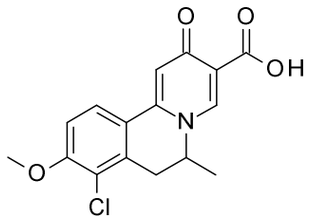
Una mezcla de 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propil-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,08 mmol) y p-cloranilo (20 mg, 0,081 mmol) en DME (40 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (25 mg).

Etapa 9: Preparación de ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

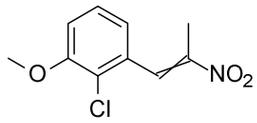


A una mezcla de ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato (25 mg) en THF y agua (10 ml, V/V = 1/1) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (48 mg, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con diclorometano (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (8 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 8,84 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,73 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,99 (d, 1H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 5H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,79 (m, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 342.

Ejemplo 82: ácido 8-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

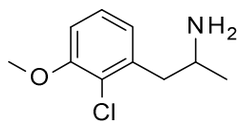


Etapa 1: Preparación de 2-cloro-1-metoxi-3-[2-nitroprop-1-enil]benceno



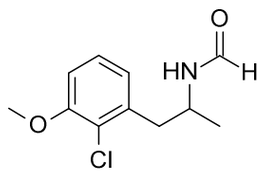
Una mezcla de 2-cloro-3-metoxi-benzaldehído (1,8 g, 10,5 mol) y acetato de amonio (520 mg, 6,75 mol) en nitroetano (30 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida, y el residuo de color amarillo se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 50 ml), y las capas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y después se filtraron. Se evaporó el filtrado para dar 2-cloro-1-metoxi-3-[2-nitroprop-1-enil]benceno como un sólido de color amarillo (2,2 g).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-cloro-3-metoxi-fenil)propan-2-amina



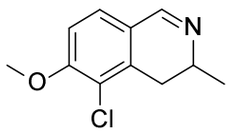
A una mezcla de $LiAlH_4$ (15 ml, 30 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución de 2-cloro-1-metoxi-3-[2-nitroprop-1-enil]benceno (2,2 g, 10 mmol) en THF (20 ml) gota a gota en un baño de agua-hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y después se añadió agua (40 ml) gota a gota a 0 ºC. Después se añadió a la mezcla solución acuosa de NaOH (20 ml) al 15 %. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró para dar 1-(2-cloro-3-metoxi-fenil)propan-2-amina en bruto (1,8 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional

Etapa 3: Preparación de *N*-[2-(2-cloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida



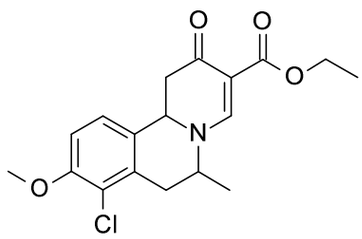
Una mezcla de 1-(2-cloro-3-metoxi-fenil)propan-2-amina (1,8 g, 9 mmol) y formato de etilo (20 ml) en dioxano (20 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar la *N*-[2-(2-cloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida en bruto (2,04 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de 5-cloro-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina



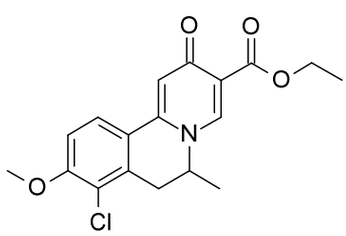
A una solución de *N*-[2-(2-cloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida (2,04 g, 9 mmol) en DCM (30 ml) en atmósfera de N_2 se le añadió cloruro de oxalilo (9,9 mmol, 882 µl) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se enfrió hasta -10 ºC, y después se añadió cloruro férrico anhidro (1,78 g, 10,8 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 20 horas. Se añadió ácido clorhídrico (2 M, 50 ml) para inactivar la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar el disolvente, se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ al residuo para ajustar el pH > 7. Después la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Se combinaron las capas orgánicas, y después se lavaron con salmuera, y después se concentraron *al vacío* para dar 5-cloro-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina como un sólido de color gris (1,6 g).

Etapa 5: Preparación de 8-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 5-cloro-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (209 mg, 1 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (372 mg, 2 mmol) en EtOH (15 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 8-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

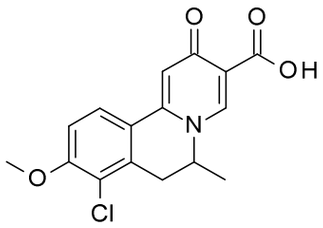
Etapa 6: Preparación de 8-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 8-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 5 y p-cloranilo (244 mg, 1 mmol) en DME (15 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura

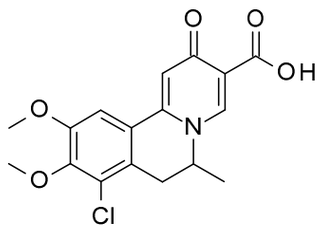
ambiente, la suspensión se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y después se secó al vacío para dar 8-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (120 mg).

Etapa 7: Preparación de ácido 8-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

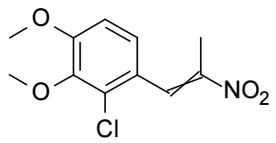


A una solución de 8-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en THF (15 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron para dar un sólido de color amarillo claro, que se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 8-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (10 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,60 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 1,38 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 320.

Ejemplo 83: ácido 8-cloro-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



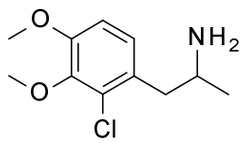
Etapa 1: Preparación de 3-cloro-1,2-dimetoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno



Una mezcla de 2-cloro-3,4-dimetoxi-benzaldehído (2,1 g, 10,5 mol) y acetato de amonio (520 mg, 6,75 mol) en nitroetano (30 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida, y el residuo de color amarillo se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x

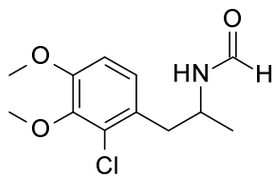
50 ml). Las capas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y después se filtraron. Se evaporó el filtrado para dar 3-cloro-1,2-dimetoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno como un sólido de color amarillo (2,6 g).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-cloro-3,4-dimetoxi-fenil)propan-2-amina



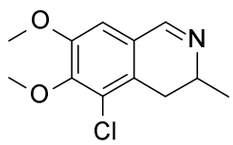
A una mezcla de $LiAlH_4$ (15 ml, 30 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución de 3-cloro-1,2-dimetoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno (2,6 g, 10 mmol) en THF (20 ml) gota a gota en un baño de agua-hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y después se añadió agua (40 ml) gota a gota a 0 ºC. y después se añadió a la mezcla solución acuosa de NaOH (20 ml) al 15 %. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró para dar 1-(2-cloro-3,4-dimetoxi-fenil)propan-2-amina en bruto (2,0 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional

Etapa 3: Preparación de *N*-[2-(2-cloro-3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida



Una mezcla de 1-(2-cloro-3,4-dimetoxi-fenil)propan-2-amina (2,0 g, 9 mmol) y formato de etilo (20 ml) en dioxano (20 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar la *N*-[2-(2-cloro-3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida en bruto (2,3 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

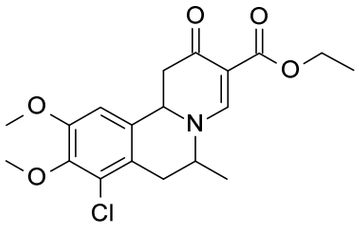
Etapa 4: Preparación de 5-cloro-6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución de *N*-[2-(2-cloro-3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida (2,3 g, 9 mmol) en DCM (30 ml) en atmósfera de N_2 se le añadió cloruro de oxalilo (9,9 mmol, 882 µl) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se enfrió hasta -10 ºC, y se añadió cloruro férrico anhidro (1,78 g, 10,8 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 20 horas. Se añadió ácido clorhídrico (2 M, 50 ml) para inactivar la reacción y la mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar el disolvente, se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ al residuo para ajustar el pH > 7. Después la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Se combinaron las capas orgánicas, y después se lavaron con salmuera, y después

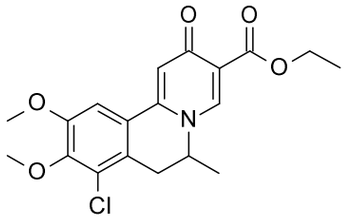
se concentraron *al vacío* para dar 5-cloro-6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina como un sólido de color gris (1,5 g).

Etapa 5: Preparación de 8-cloro-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



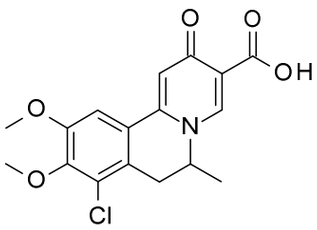
Una mezcla de 5-cloro-6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (239 mg, 1 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (372 mg, 2 mmol) en EtOH (15 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 8-cloro-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 6: Preparación de 8-cloro-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



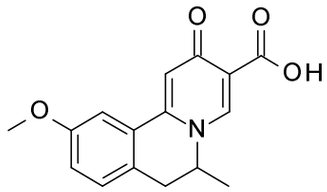
Una mezcla de 8-cloro-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 5 y p-cloranilo (244 mg, 1 mmol) en DME (15 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y después se secó al vacío para dar 8-cloro-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (110 mg).

Etapa 7: Preparación de ácido 8-cloro-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

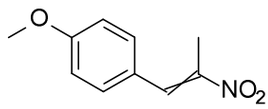


A una solución de 8-cloro-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo de la Etapa 6 en THF (15 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron para dar un sólido de color amarillo claro, que se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 8-cloro-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (13 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,60 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,06 (s, 6H), 3,30 (m, 2H), 1,38 (d, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 350.

Ejemplo 84: ácido 10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

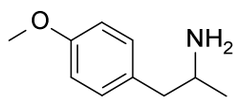


Etapa 1: Preparación de 1-metoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno



Una mezcla de 4-metoxi-benzaldehído (1,4 g, 10,5 mol) y acetato de amonio (520 mg, 6,75 mol) en nitroetano (30 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida, y el residuo de color amarillo se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se filtraron. Se evaporó el filtrado para dar 1-metoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno como un sólido de color amarillo (1,8 g).

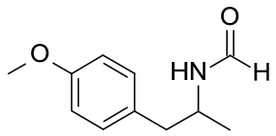
Etapa 2: Preparación de 1-(4-metoxifenil)propan-2-amina



A una mezcla de $LiAlH_4$ (15 ml, 30 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución de 1-metoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno (1,8 g, 9,3 mmol) en THF (20 ml) gota a gota en un baño de agua-hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y después se añadió agua (40 ml) gota a gota a 0 ºC. y después se añadió a la mezcla NaOH acuoso (20 ml) al 15 %. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se

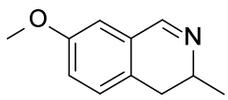
concentró para dar 1-(4-metoxifenil)propan-2-amina (1,2 g) en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de *N*-[2-(4-metoxifenil)-1-metil-etil]formamida



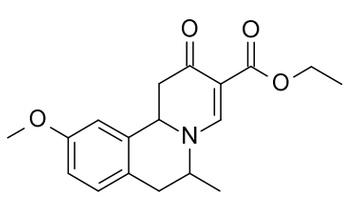
Una mezcla de 1-(4-metoxifenil)propan-2-amina (1,2 g, 7,2 mmol) y formato de etilo (20 ml) en dioxano (20 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar *N*-[2-(4-metoxifenil)-1-metil-etil]formamida en bruto (2,04 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de 7-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina



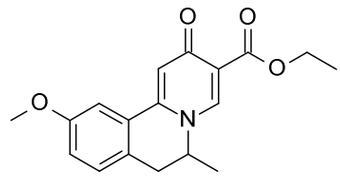
A una solución de *N*-[2-(4-metoxifenil)-1-metil-etil]formamida (1,4 g, 7,2 mmol) en DCM (30 ml) en atmósfera de N_2 se le añadió cloruro de oxalilo (9,9 mmol, 882 µl) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se enfrió hasta -10 ºC, y se añadió cloruro férrico anhidro (1,78 g, 10,8 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 20 horas. Se añadió ácido clorhídrico (2 M, 50 ml) para inactivar la reacción y la mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar el disolvente, se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ al residuo para ajustar el pH > 7. Se extrajo la mezcla con EtOAc (30 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera y después se concentraron *al vacío* para dar 7-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina como un sólido de color gris (1,1 g).

Etapa 5: Preparación de 10-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



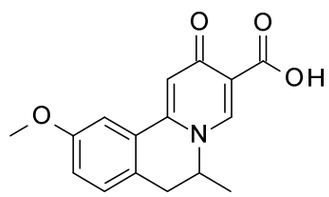
Una mezcla de 7-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (175 mg, 1 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (372 mg, 2 mmol) en EtOH (15 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 10-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 6: Preparación de 10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



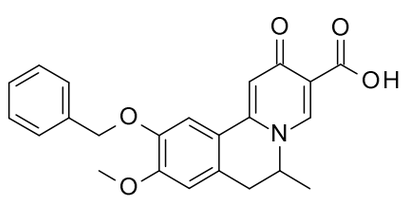
Una mezcla de 10-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 5 y p-cloranilo (243 mg, 1 mmol) en DME (15 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y después se secó al vacío para dar 10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (72 mg).

Etapa 7: Preparación de ácido 10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

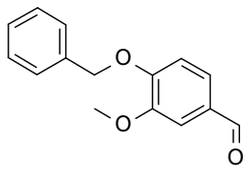


A una solución de 10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo de la Etapa 6 en THF (15 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron para dar un sólido de color amarillo claro, que se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (12 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,60 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,43 (dd, 1H), 2,90 (d, 1H), 1,38 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 286.

Ejemplo 85: ácido 10-benciloxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

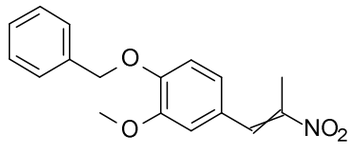


Etapa 1: Preparación de 4-benciloxi-3-metoxi-benzaldehído



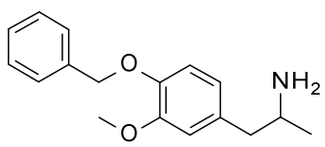
Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (30,4 g, 0,2 mol), bromometilbenceno (44,5 g, 0,26 mol), K_2CO_3 (60,8 g, 0,44 mol) y acetona (300 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 16 horas y después se filtró. El filtrado se concentró para dar aceite de color amarillo que se mantuvo durante 16 horas a temperatura ambiente. Después se añadió éter de petróleo (500 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se filtró. La torta de filtro se secó para dar 4-benciloxi-3-metoxi-benzaldehído (40 g).

Etapa 2: Preparación de 1-benciloxi-2-metoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno



Una mezcla de 4-benciloxi-3-metoxi-benzaldehído (30 g, 0,124 mol) y acetato de amonio (9,5 g, 0,124 mol) en tolueno (400 ml) se sometió a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 2 horas. Después se añadió nitroetano (46,4 g, 0,619 mol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 36 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con agua (100 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-benciloxi-2-metoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno (27 g).

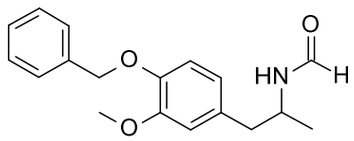
Etapa 3: Preparación de 1-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)propan-2-amina



A una mezcla de $LiAlH_4$ (10,1 g, 0,267 mol) en THF (150 ml) se le añadió una solución de 1-benciloxi-2-metoxi-4-[2-nitroprop-1-enil]benceno (25,7 g, 0,862 mol) en THF (100 ml) gota a gota en un baño de agua-hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. Después se añadió agua (200 ml) gota a gota a 0 ºC, y después se añadieron solución acuosa de NaOH al 15 % (100 ml) y agua (100 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado resultante se concentró para dar 1-(4-

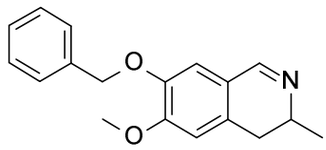
benciloxi-3-metoxi-fenil)propan-2-amina (16 g) en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de *N*-[2-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida



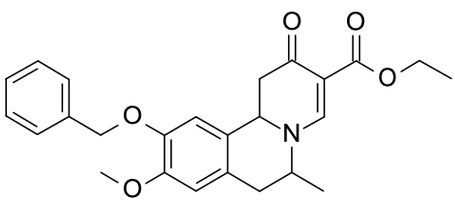
Una mezcla de 1-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)propan-2-amina (16 g, 59 mmol) y ácido fórmico (4,8 g, 0,106 mol) en dioxano (150 ml) se sometió a reflujo durante 16 y después se concentró a presión reducida para dar *N*-[2-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida (17 g) en bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de 7-benciloxi-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina



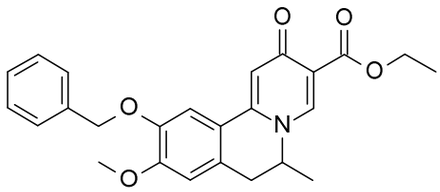
A una solución de *N*-[2-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]formamida (17 g, 56,8 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió $POCl_3$ (19 g, 123 mmol) gota a gota a 0-5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas y después se concentró. Se añadió acetato de etilo (0,3 l), y después se añadió amoniaco a la mezcla para ajustar el pH > 10. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (0,2 L x 3). Se combinaron las capas orgánicas y después se concentraron para dar 7-benciloxi-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (9,2 g).

Etapa 6: Preparación de 10-benciloxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



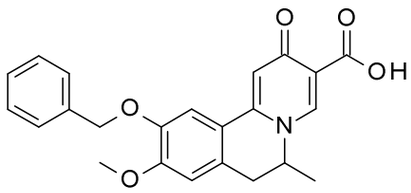
Una mezcla de 7-benciloxi-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolina (9 g, 32 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (6,9 g, 37,4 mmol) en EtOH (50 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 10-benciloxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Preparación de 10-benciloxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



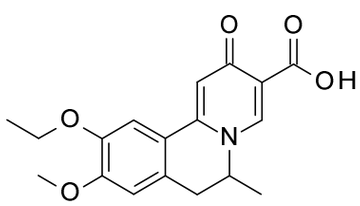
Una mezcla de 10-benciloxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 6 y p-cloranilo (4,97 g, 20,4 mmol) en DME (40 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y después se secó al vacío para dar 10-benciloxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (4,8 g).

Etapa 8: Preparación de ácido 10-benciloxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

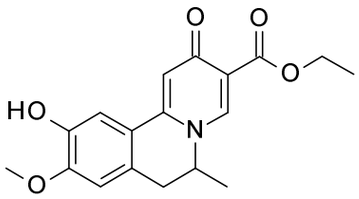


A una solución de etil 10-benciloxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato (500 mg) en THF (30 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (200 ml x 2), Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron para dar un sólido de color amarillo claro, que se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 10-benciloxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (14 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (s, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,43 (dd, 1H), 2,85 (d, 1H), 1,38 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 392.

Ejemplo 86: ácido 10-etoxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

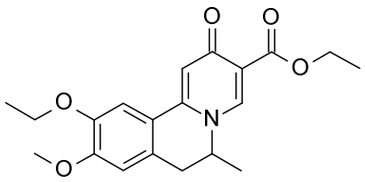


Etapa 1: Preparación de 10-hidroxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



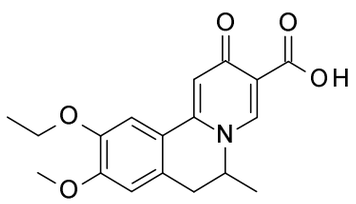
Una mezcla de 10-benciloxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (4,3 g) y paladio sobre carbono al 10 % (300 mg) en THF/MeOH (1/1, 40 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 10-hidroxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como sólido de color amarillo (4,0 g).

Etapa 2: Preparación de 10-etoxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 10-hidroxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (329 mg, 1 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió carbonato de potasio (278 mg, 2 mmol) y yodoetano (312 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 ºC durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (20 ml) y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y después se concentró a presión reducida para dar 10-etoxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

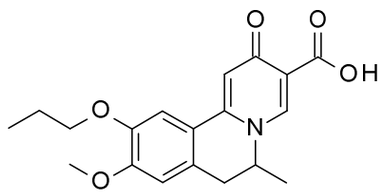
Etapa 3: Preparación de ácido 10-etoxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



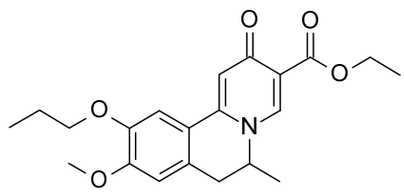
A una solución de 10-etoxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo de la Etapa 2 en THF (20 ml), se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se

concentraron para dar un sólido de color amarillo claro, que se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 10-etoxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (5 mg). RMN^{1}H (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.80 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,47 (t, 3H), 1,35 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 330.

Ejemplo 87: ácido 9-metoxi-6-metil-2-oxo-10-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

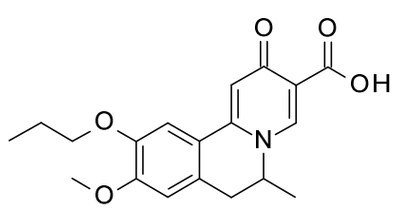


Etapa 1: Preparación de 9-metoxi-6-metil-2-oxo-10-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 10-hidroxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (329 mg, 1 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió carbonato de potasio (278 mg, 2 mmol) y 1-yodopropano (340 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 ºC durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (20 ml) y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y después se lavaron con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y después se concentró a presión reducida para dar 9-metoxi-6-metil-2-oxo-10-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

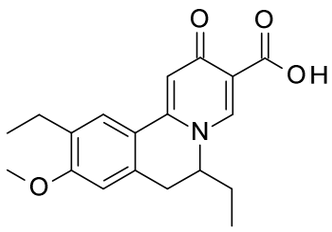
Etapa 2: Preparación de ácido 9-metoxi-6-metil-2-oxo-10-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



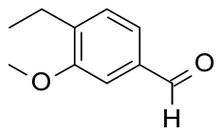
A una solución de 9-metoxi-6-metil-2-oxo-10-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 1 en THF (15 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante

se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron para dar un sólido de color amarillo claro, que se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 9-metoxi-6-metil-2-oxo-10-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (10 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,40 (d, 3H), 1,11 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 344.

Ejemplo 88: ácido 6,10-dietil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

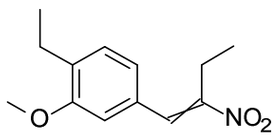


Etapa 1: Preparación de 4-etil-3-metoxi-benzaldehído



A una mezcla de 4-bromo-3-metoxi-benzaldehído (5,0 g, 23,38 mmol), ácido etilborónico (5,2 g, 71 mmol) y fosfato de potasio (17,3 g, 81,83 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió agua (10 ml), triciclohexilfosfina (0,65 g, 2,33 mmol) y acetato de paladio (II) (260 mg, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante toda la noche. La reacción se enfrió, y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 4-etil-3-metoxi-benzaldehído (2 g).

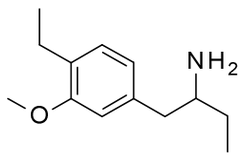
Etapa 2: Preparación de 1-etil-2-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno



Una mezcla de 4-etil-3-metoxi-benzaldehído (2 g, 12,4 mmol) y acetato de amonio (950 mg, 12,4 mmol) en nitropropano (20 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en

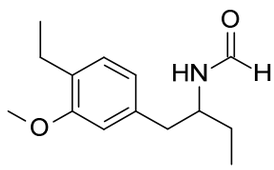
acetato de etilo (20 ml). La solución resultante se lavó con agua (20 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-etil-2-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno (2,3 g).

Etapa 3: Preparación de 1-(4-etil-3-metoxi-fenil)butan-2-amina



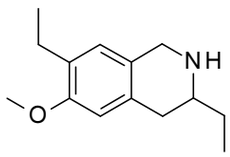
A una mezcla de $LiAlH_4$ (10 ml, 2 M en THF) en THF (15 ml) se le añadió una solución de 1-etil-2-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno (2,3 g, 9,8 mmol) en THF (15 ml) gota a gota en un baño de agua-hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Después se añadió agua (10 ml) gota a gota a 0 ºC, y después se añadieron NaOH acuoso al 15 % (20 ml) y agua (30 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado resultante se concentró para dar 1-(4-etil-3-metoxi-fenil)butan-2-amina (1,8 g) en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-[(4-etil-3-metoxi-fenil)metil]propil]formamida



Una mezcla de 1-(4-etil-3-metoxi-fenil)butan-2-amina (1,8 g, 8,7 mmol) y formato de etilo (7,6 g, 87 mmol) en dioxano (30 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar *N*-[1-[(4-etil-3-metoxi-fenil)metil]propil]formamida en bruto (2 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

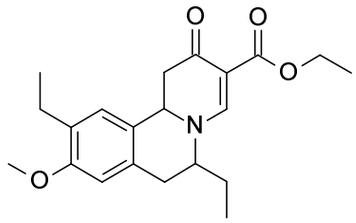
Etapa 5: Preparación de 3,7-dietil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución de *N*-[1-[(4-etil-3-metoxi-fenil)metil]propil]formamida (2 g, 8,5 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió $POCl_3$ (2 g, 14 mmol) gota a gota a 0-5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora y después se concentró. Se añadió acetato de etilo (30 ml), y después se añadió amoniaco a la mezcla para ajustar el pH de la solución acuosa a aproximadamente 11. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y

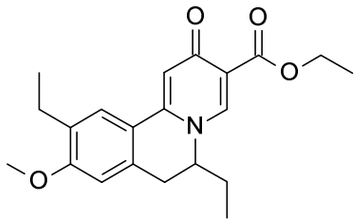
después concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 3,7-dietil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (1,1 g).

Etapa 6: Preparación de 6,10-dietil-9-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



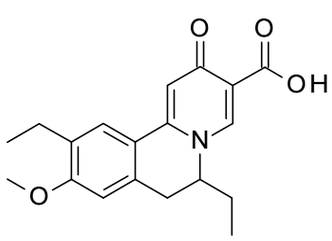
Una mezcla de 3,7-dietil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (1,1 g, 5 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (1,1 g, 6 mmol) en EtOH (20 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 6,10-dietil-9-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Preparación de 6,10-dietil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6,10-dietil-9-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 6 y tetracloro-1,4-benzoquinona (732 mg, 3 mmol) en DME (20 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y después se secó al vacío para dar 6,10-dietil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (400 mg).

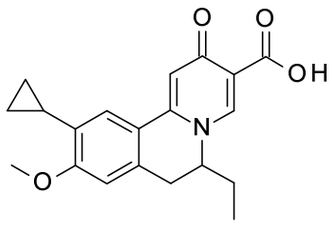
Etapa 8: Preparación de ácido 6,10-dietil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



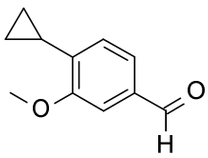
A una solución de 6,10-dietil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en THF (15 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas,

y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (20 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron para dar un sólido de color amarillo claro, que se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 6,10-dietil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (16 mg). RMN^{1}H (400 MHz, MeOD-*d*$_4$): δ 8.74 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 2,73 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,24 (t, 3H), 0,93 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 328.

Ejemplo 89: ácido 10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

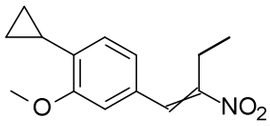


Etapa 1: Preparación de 4-ciclopropil-3-metoxi-benzaldehído



A una mezcla de 4-bromo-3-metoxi-benzaldehído (5,0 g, 23,38 mmol), ácido ciclopropilborónico (3 g, 35 mmol) y fosfato de potasio (17,3 g, 81,83 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió agua (10 ml), triciclohexilfosfina (0,65 g, 2,33 mmol) y acetato de paladio (II) (260 mg, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante toda la noche. La reacción se enfrió, y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 4-ciclopropil-3-metoxi-benzaldehído (3,3 g).

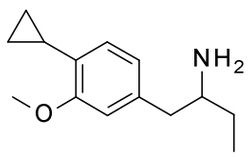
Etapa 2: Preparación de 1-ciclopropil-2-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno



Una mezcla de 4-ciclopropil-3-metoxi-benzaldehído (3,3 g, 18,7 mmol) y acetato de amonio (1,4 g, 18,7 mmol) en nitropropano (20 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se

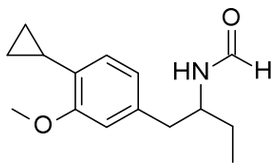
disolvió en acetato de etilo (20 ml). La solución resultante se lavó con agua (20 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-ciclopropil-2-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno (4,2 g).

Etapa 3: Preparación de 1-(4-ciclopropil-3-metoxi-fenil)butan-2-amina



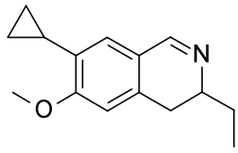
A una mezcla de $LiAlH_4$ (10 ml, 2 M en THF) en THF (15 ml) se le añadió una solución de 1-ciclopropil-2-metoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno (2,47 g, 10 mmol) en THF (15 ml) gota a gota en un baño de agua-hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Después se añadió agua (10 ml) gota a gota a 0 ºC, y después se añadieron NaOH acuoso al 15 % (20 ml) y agua (30 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado resultante se concentró para dar 1-(4-ciclopropil-3-metoxi-fenil)butan-2-amina (1,3 g) en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-[(4-ciclopropil-3-metoxi-fenil)metil]propil]formamida



Una mezcla de 1-(4-ciclopropil-3-metoxi-fenil)butan-2-amina (1,3 g, 6 mmol) y formato de etilo (7,6 g, 87 mmol) en dioxano (30 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar *N*-[1-[(4-ciclopropil-3-metoxi-fenil)metil]propil]formamida en bruto (1,4 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

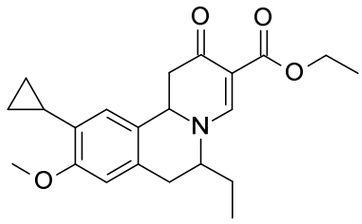
Etapa 5: Preparación de 7-ciclopropil-3-etil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución de *N*-[1-[(4-ciclopropil-3-metoxi-fenil)metil]propil]formamida (1,4 g, 6 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió $POCl_3$ (2 g, 14 mmol) gota a gota a 0 - 5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora y después se concentró. Se añadió acetato de etilo (30 ml), y después se añadió amoniaco a la mezcla para

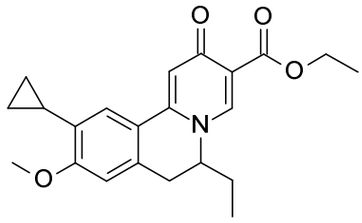
ajustar el pH de la solución acuosa a aproximadamente 11. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y después se concentraron para dar 7-ciclopropil-3-etil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (1,2 g).

Etapa 6: Preparación de 10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



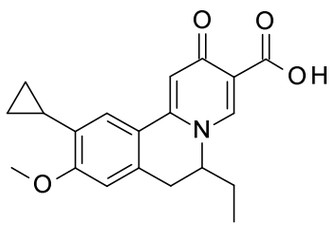
Una mezcla de 7-ciclopropil-3-etil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (1,2 g, 5,2 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (1,1 g, 6 mmol) en EtOH (20 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Preparación de 10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



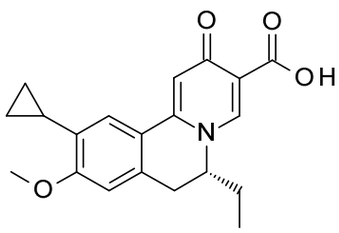
Una mezcla de 10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 6 y p-cloranilo (732 mg, 3 mmol) en DME (20 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y después se secó al vacío para dar 10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (500 mg).

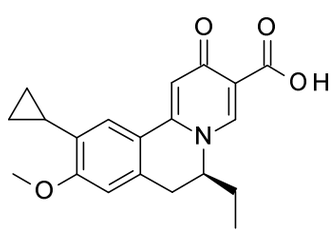
Etapa 8: Preparación de ácido 10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en THF (15 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (20 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron para dar un sólido de color amarillo claro, que se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (25 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 0,95 (t, 3H), 0,70 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 340.

Ejemplo 90 y 91: ácido (+)-10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



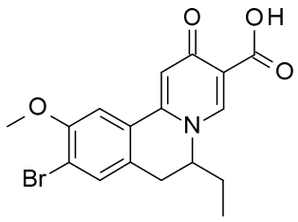


La separación del ácido 10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (20 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (2,5 mg) y ácido (-)-10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (2,5 mg).

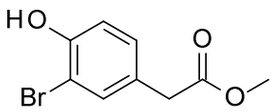
Ejemplo 90: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 0,95 (t, 3H), 0,70 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 340. $[\alpha]_D^{20}$ = +102,30 °(0,126 %, CH_3CN).

Ejemplo 91: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 0,95 (t, 3H), 0,70 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 340.

Ejemplo 92: ácido 9-bromo-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

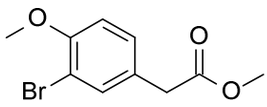


Etapa 1: Preparación de 2-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)acetato de metilo



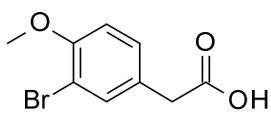
A una mezcla de 4-hidroxifenilacetato de metilo (60 g, 0,36 mol) en ácido acético (300 ml) se le añadió una solución de bromo (17 ml, 0,342 mol) en ácido acético (100 ml) gota a gota en un baño de agua-hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 ºC y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml). La solución resultante se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio (300 ml x 2), agua (500 ml) y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 2-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)acetato de metilo como un sólido de color blanco (86 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)acetato de metilo



Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 2-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)acetato de metilo (86 g, 0,35 mol), yodometano (57,3 g, 0,40 mol), K_2CO_3 (96,8 g, 0,70 mol) y DMF (300 ml). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (600 ml). La solución resultante se lavó con agua (500 ml x 2) y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)acetato de metilo (85 g).

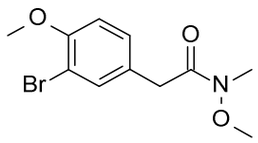
Etapa 3: Preparación de ácido 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)acético



A una solución de 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)acetato de metilo (85 g, 0,33 mol) en metanol (100 ml), THF (35 ml) y agua (5 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (42 g, 1,0 mol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. La

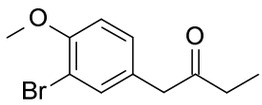
suspensión se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con agua fría y después se secó al vacío para dar ácido 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)acético como un sólido de color blanco (65 g).

Etapa 4: Preparación de 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida



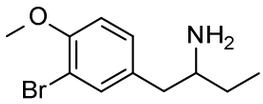
A una solución de ácido 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)acético (49 g, 0,20 mol) en DCM (500 ml) se le añadió CDI (45 g, 0,28 mol) por lotes a 0 ºC y después la mezcla se agitó durante 2 horas. se añadieron clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (49 g, 0,20 mol) y Et_3N (80,8 g, 0,80 mol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante toda la noche. La suspensión se filtró con succión, y el filtrado se lavó con ácido clorhídrico 2 M (200 ml x 2) y salmuera (200 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida como un sólido de color amarillo (40 g).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)butan-2-ona



A una solución de 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (28,8 g, 0,1 mol) en THF anhidro (200 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio 1,0 M en THF (200 ml) gota a gota a -78 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -78 ºC y después se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml). La solución resultante se lavó con agua (200 ml x 2) y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)butan-2-ona (18,5 g).

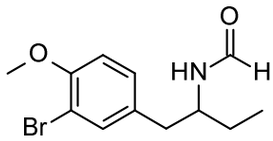
Etapa 6: Preparación de 1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)butan-2-amina



A una solución de 1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)butan-2-ona (18,5 g, 72 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió acetato de amonio (88 g, 1,08 mol) y $NaBH_3CN$ (9,0 g, 144 mmol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, y después se le añadió solución acuosa de NaOH 2,0 M (100 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se extrajo

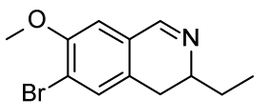
con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml x 2) y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)butan-2-amina (11,5 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 7: Preparación de *N*-[1-[(3-bromo-4-metoxi-fenil)metil]propil]formamida



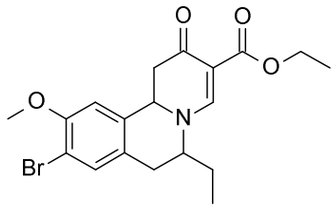
Una mezcla de 1-(3-bromo-4-metoxi-fenil)butan-2-amina (8,5 g, 33 mmol) y ácido fórmico (4,6 g, 100 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se sometió a reflujo durante 12 horas y después se concentró a presión reducida para dar *N*-[1-[(3-bromo-4-metoxi-fenil)metil]propil]formamida en bruto (6,15 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 8: Preparación de 6-bromo-3-etil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina



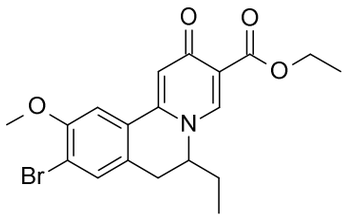
A una solución de *N*-[1-[(3-bromo-4-metoxi-fenil)metil]propil]formamida (6,15 g, 22,7 mmol) en DCM (100 ml) en atmósfera de N_2 se le añadió cloruro de oxalilo (3,6 g, 28,4 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se enfrió hasta -10 ºC, y después se añadió cloruro de hierro (III) (5,2 g, 31,8 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Se añadió clorhidrato 2 M (50 ml) para inactivar la reacción. La mezcla bifásica se agitó durante 1 hora. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar un aceite de color rojo oscuro. El aceite se disolvió en metanol (100 ml) y H_2SO_4 concentrado (5 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 20 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se retiró el disolvente a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). Después se añadió amoniaco para ajustar la solución acuosa a pH aproximadamente de 11. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y después concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6-bromo-3-etil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (5,1 g).

Etapa 9: Preparación de 9-bromo-6-etil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



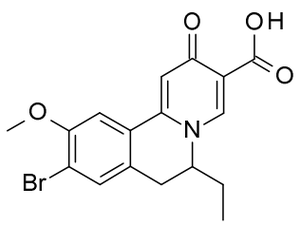
Una mezcla de 6-bromo-3-etil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (3,5 g, 13 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (7,3 g, 39 mmol) en etanol (50 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 9-bromo-6-etil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 10: Preparación de 9-bromo-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 9-bromo-6-etil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 9 y p-cloranilo (2,7 g, 11 mmol) en DME (40 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y después se secó al vacío para dar 9-bromo-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (3,2 g).

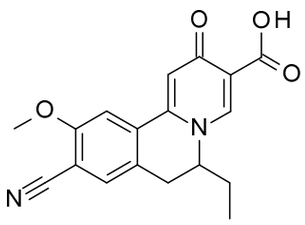
Etapa 11: Preparación de ácido 9-bromo-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



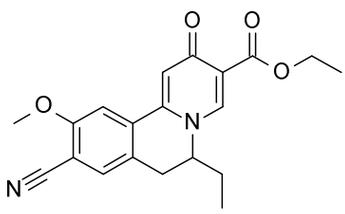
A una solución de 9-bromo-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (0,2 g, 0,5 mmol) en THF (2 ml) y metanol (6 ml) se le añadió solución acuosa de hidróxido de litio 1,0 M (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar un sólido de color amarillo, que se purificó mediante

HPLC-prep para dar ácido 9-bromo-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (58 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 15.72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 2,98 (d, 1H), 1,59 (m, 2H), 0,93 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 378.

Ejemplo 93: ácido 9-ciano-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

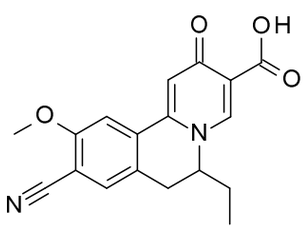


Etapa 1: Preparación de 9-ciano-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



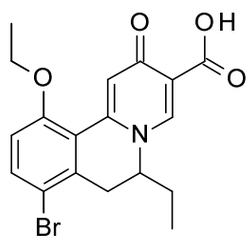
A una solución de 9-bromo-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (0,12 g, 0,3 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió cianuro de cinc (53 mg, 0,45 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (70 mg, 0,06 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 10 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La solución resultante se lavó con agua (25 ml x 2) y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 9-ciano-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Preparación de ácido 9-ciano-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

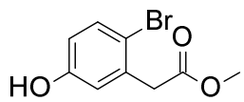


A una solución de 9-ciano-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,3 mmol) en THF (2 ml) y metanol (6 ml) se le añadió solución acuosa de LiOH 1,0 M (0,9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (50 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar un sólido de color amarillo, que se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 9-ciano-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (6 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 16,35 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,35 (m, 1H) 3,11 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 0,80 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 325.

Ejemplo 94: ácido 8-bromo-11-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

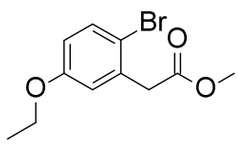


Etapa 1: Preparación de 2-(2-bromo-5-hidroxi-fenil)acetato de metilo



A una mezcla de metil 2-(3-hidroxifenil)acetato (55 g, 0,33 mol) en ácido acético (800 ml) se le añadió una solución de bromo (15 ml, 0,298 mol) en ácido acético (270 ml) gota a gota en un baño de agua-hielo. La mezcla se agitó durante 0,5 hora a 0 ºC y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml). La solución resultante se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio (300 ml x 2), agua (500 ml) y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 2-(2-bromo-5-hidroxi-fenil)acetato de metilo como un sólido (83 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

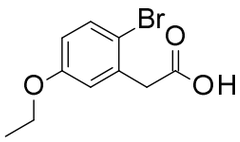
Etapa 2: Preparación de 2-(2-bromo-5-etoxi-fenil)acetato de metilo



Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 2-(2-bromo-5-hidroxi-

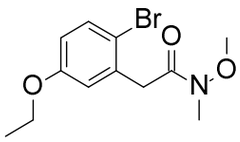
fenil)acetato de metilo (90 g, 0,369 mol), yodoetano (63,3 g, 0,406 mol), K_2CO_3 (101,8 g, 0,738 mol) y DMF (450 ml). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (600 ml). La solución resultante se lavó con agua (500 ml x 2) y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2-(2-bromo-5-etoxi-fenil)acetato de metilo (74 g).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-bromo-5-etoxi-fenil)acético



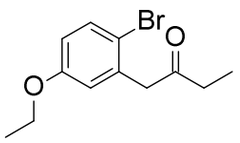
A una solución de 2-(2-bromo-5-etoxi-fenil)acetato de metilo (74 g, 0,272 mol) en metanol (300 ml), THF (105 ml) y agua (15 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (57 g, 1,36 mol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. La suspensión se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con agua fría y después se secó al vacío para dar ácido 2-(2-bromo-5-etoxi-fenil)acético como un sólido de color blanco (68 g).

Etapa 4: Preparación de 2-(2-bromo-5-etoxi-fenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida



A una solución de ácido 2-(2-bromo-5-etoxi-fenil)acético (46 g, 0,178 mol) en DCM (950 ml) se le añadió CDI (40,5 g, 0,25 mol) por lotes a 0 ºC y después la mezcla se agitó durante 2 horas. se añadieron clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (52,2 g, 0,535 mol) y Et_3N (72 g, 0,713 mol) y la solución resultante se agitó durante toda la noche. Se concentró la mezcla y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2-(2-bromo-5-etoxi-fenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida como un sólido (45 g).

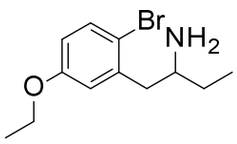
Etapa 5: Preparación de 1-(2-bromo-5-etoxi-fenil)butan-2-ona



A una solución de 2-(2-bromo-5-etoxi-fenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (36 g, 0,12 mol) en THF anhidro (200 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio 3,0 M en éter (80 ml) gota a gota a -78 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -78 ºC

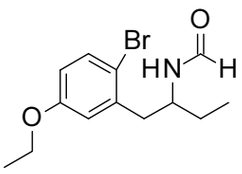
y después se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1 M a -78 ºC. Después la solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml). La solución resultante se lavó con agua (200 ml x 2) y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-(2-bromo-5-etoxi-fenil)butan-2-ona (16,2 g).

Etapa 6: Preparación de 1-(2-bromo-5-etoxi-fenil)butan-2-amina



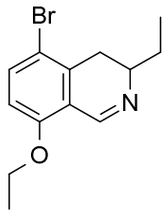
A una solución de 1-(2-bromo-5-etoxi-fenil)butan-2-ona (16,2 g, 60 mmol) en metanol (400 ml) se le añadió acetato de amonio (69,4 g, 0,9 mol) y $NaBH_3CN$ (7,54 g, 120 mmol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua. Después se añadió solución acuosa de NaOH 2,0 M (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml x 2) y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 1-(2-bromo-5-etoxi-fenil)butan-2-amina (11 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 7: Preparación de *N*-[1-[(2-bromo-5-etoxi-fenil)metil]propil]formamida



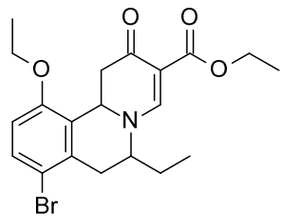
Una mezcla de 1-(2-bromo-5-etoxi-fenil)butan-2-amina (11 g, 40,59 mmol) y ácido fórmico (4,6 g, 100 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) se sometió a reflujo durante 6 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y la mezcla se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar *N*-[1-[(2-bromo-5-etoxi-fenil)metil]propil]formamida en bruto como un sólido de color amarillo (11,57 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 8: Preparación de 5-bromo-8-etoxi-3-etil-3,4-dihidroisoquinolina



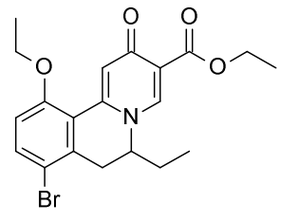
Una mezcla de *N*-[1-[(2-bromo-5-etoxi-fenil)metil]propil]formamida (11,5 g, 38,46 mmol), $POCl_3$ (7,08 g, 46,15 mmol) en CH_3CN (400 ml) se calentó a 85 ºC durante 2 horas. Después la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en CH_3CN (20 ml). El pH of la mezcla se ajustó a aproximadamente 9 mediante la adición de amoniaco a 0 ºC. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron para dar 5-bromo-8-etoxi-3-etil-3,4-dihidroisoquinolina en bruto como un aceite de color verde oscuro (11 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 9: Preparación de 8-bromo-11-etoxi-6-etil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



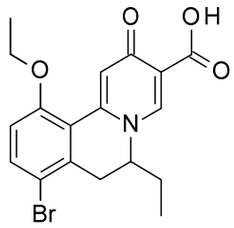
Una mezcla de 5-bromo-8-etoxi-3-etil-3,4-dihidroisoquinolina (10,5 g, 37,4 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (20,85 g, 112 mmol) en etanol (300 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 8-bromo-11-etoxi-6-etil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (4.8 g).

Etapa 10: Preparación de 8-bromo-11-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



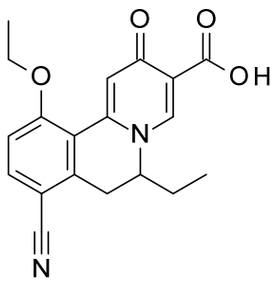
Una mezcla de 8-bromo-11-etoxi-6-etil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (4,8 g, 11,4 mmol) de la Etapa 9 y p-cloranilo (2,8 g, 11,4 mmol) en DME (40 ml) se sometió a reflujo durante 4 horas. Después se añadió CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ (50 ml x 6), y después se secó y después se concentró para dar 8-bromo-11-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (4 g).

Etapa 11: Preparación de ácido 8-bromo-11-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 8-bromo-11-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (0,2 g, 0,48 mmol) en THF (3 ml), metanol (5 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (60 mg, 1,43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 8-bromo-11-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (12 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): 8,88 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,29 (dd, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 1,52 (dd, 1H), 1,41 (t, 3H), 1,37 - 1,25 (m, 1H), 0,80 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 392.

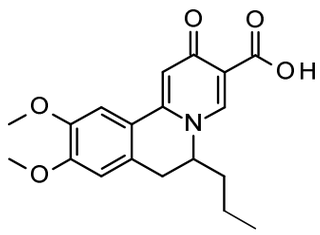
Ejemplo 95: ácido 8-ciano-11-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



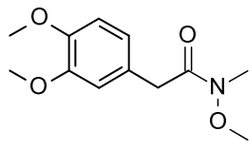
A una solución de 8-bromo-11-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (0,2 g, 0,48 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió cianuro de cinc (112 mg, 0,95 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (110 mg, 0,095 mmol). La reacción se llevó a cabo con irradiación de microondas a 150 ºC durante 25 minutos. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Después la mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar producto en bruto que se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 8-ciano-11-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (11 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): 8,90 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,87 - 4,76 (m, 1H), 4,48 - 4,35 (m,

1H), 4,26 (cd, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,23 (dd, 1H), 1,59 - 1,48 (m, 1H), 1,44 (t, 3H), 1,41 - 1,33 (m, 1H), 0,81 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 339

Ejemplo 96: ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

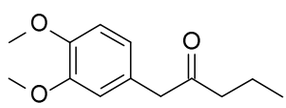


Etapa 1: Preparación de 2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida



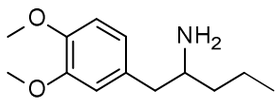
A una solución de ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético (25,2 g, 129 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml) se le añadió di(imidazol-1-il)metanona (25,1 g, 155 mmol) en porciones a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadió clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (37,9 g, 387 mmol) a 0 ºC, y después se añadió Et_3N (52,1 g, 516 mmol) a la mezcla gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 2M (100 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2M (50 ml x 5) y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (31,2 g) como un aceite de color naranja.

Etapa 2: Preparación de 1-(3,4-dimetoxifenil)pentan-2-ona



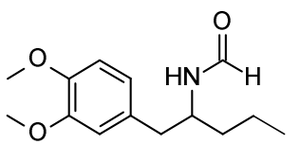
A una solución de 2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (4,78 g, 20 mmol) en THF (50 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (20 ml, 40 mmol) gota a gota a -78 ºC. La mezcla resultante se agitó desde -78 ºC hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó mediante ácido clorhídrico 1 M a -78 ºC, y después se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con Et_2O (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron para dar 1-(3,4-dimetoxifenil)pentan-2-ona en bruto (4,56 g) que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 3: Preparación de 1-(3,4-dimetoxifenil)pentan-2-amina



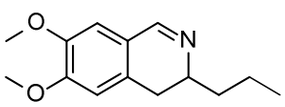
A una mezcla de 1-(3,4-dimetoxifenil)pentan-2-ona (4,56 g, 20 mmol) y acetato de amonio (25,1 g, 300 mmol) en CH_3OH (60 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (2,52 g, 40 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, y después se acidificó mediante ácido clorhídrico concentrado a pH 2 y después se concentró al vacío. El residuo se basificó mediante solución acuosa de NaOH a pH 14. Después la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron para dar 1-(3,4-dimetoxifenil)pentan-2-amina (4,0 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]butil]formamida



Una solución de 1-(3,4-dimetoxifenil)pentan-2-amina (4,0 g, 18 mmol) en formato de etilo (30 ml) se calentó a 65 ºC durante toda la noche. Después se añadió 1,4-dioxano (30 ml) y la mezcla se calentó a 90 ºC durante 1 hora. Después de retirar el disolvente, se obtuvo *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]butil]formamida (4,32 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

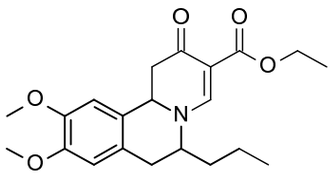
Etapa 5: Preparación de 6,7-dimetoxi-3-propil-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución de *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]butil]formamida (4,32 g, 17.2 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió $POCl_3$ (3,15 g, 20,6 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 85 ºC durante 1 hora. Después de la retirada del disolvente y del exceso de $POCl_3$, se obtuvo un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y después se enfrió hasta 0 ºC. Se añadió hidróxido de amonio gota a gota a 0 ºC para basificar la mezcla, y después se añadió H_2O a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (100 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 6,7-

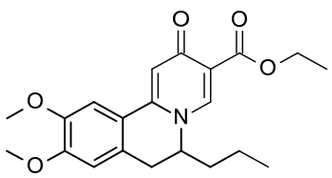
dimetoxi-3-propil-3,4-dihidroisoquinolina (2,60 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 6: Preparación de 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-propil-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



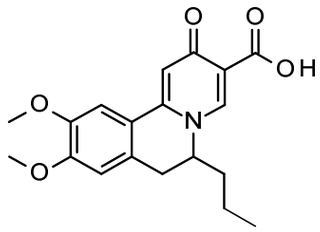
Una mezcla de 6,7-dimetoxi-3-propil-3,4-dihidroisoquinolina (699 mg, 3 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (833 mg, 4,5 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 170 ºC durante 6 horas con irradiación de microondas, después la mezcla se calentó hasta 180 ºC durante 2 horas con irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con H_2O y después se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-propil-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (780 mg) como un aceite de color rojo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 7: Preparación de 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



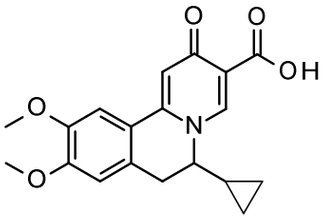
Una mezcla de 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-propil-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (780 mg, en bruto) y p-cloranilo (490 mg, 2 mmol) en DME (3 ml) y tolueno (3 ml) se calentó a 135 ºC durante 20 minutos con irradiación de microondas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (70 mg) como un aceite de color pardo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 8: Preparación de ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

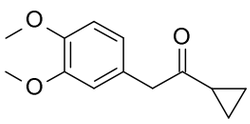


A una solución de 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (70 mg, 0,2 mmol) en CH_3OH (3 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (37 mg, 0,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con H_2O (10 ml) y se acidificó mediante ácido clorhídrico 2 M a pH 2-3. Después la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró *al vacío*. El residuo se lavó con EtOAc/éter de petróleo para dar ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (19 mg) como un sólido de color amarillo. RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,44 (dd, 1H), 2,94 (d, 1H), 1,70 - 1,51 (m, 2H), 1,40 - 1,19 (m, 2H), 0,90 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 344.

Ejemplo 97: ácido 6-ciclopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



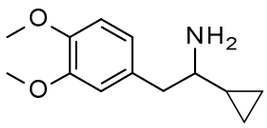
Etapa 1: Preparación de 1-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)etanona



A una solución de 2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (2,39 g, 10 mmol) en THF (20 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (30 ml, 21 mmol) gota a gota a -78 ºC. La solución resultante se agitó desde -78 ºC hasta temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se inactivó mediante solución acuosa saturada de NH_4Cl a -78 ºC, después se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron para dar 1-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)etanona en bruto (2,53 g)

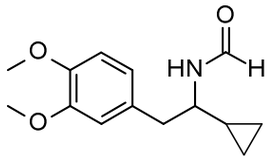
como un aceite de color amarillo que se usó para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Preparación de 1-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)etanamina



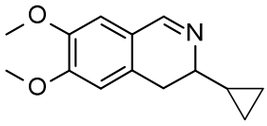
A una mezcla de 1-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)etanamina en bruto (2,53 g, 10 mmol) y acetato de amonio (11,6 g, 150 mmol) en CH_3OH (30 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (1,26 g, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se basificó mediante solución acuosa de NaOH 2 M hasta pH 12-14 y después se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se acidificaron mediante ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2. La capa acuosa separada se basificó mediante solución acuosa de NaOH 2 M hasta pH 12-14, después se extrajo con CH_2Cl_2 (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron para dar 1-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)etanamina (1,44 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de *N*-[1-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)etil]formamida



Una solución de 1-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)etanamina (1,44 g, 6,5 mmol) en formato de etilo (15 ml) y 1,4-dioxano (15 ml) se calentó hasta 90 ºC durante 16 horas. Tras eliminar el disolvente, se obtuvo *N*-[1-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)etil]formamida (1,69 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

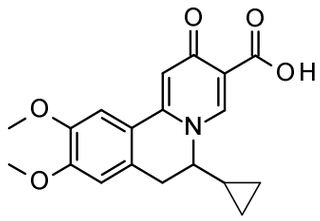
Etapa 4: Preparación de 3-ciclopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución de *N*-[1-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)etil]formamida (1,57 g, 6,3 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió $POCl_{15}$ (1,16 g, 7,6 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 50 ºC durante 1,5 horas. Después de retirar el disolvente y el exceso de $POCl_3$, se obtuvo un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y después se enfrió hasta 0 ºC. Se añadió hidróxido de amonio gota a gota a 0 ºC para basificar la mezcla. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (60 ml x

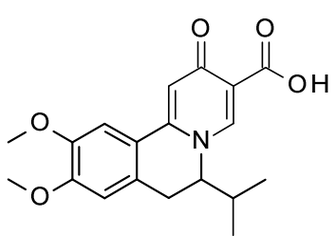
3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron para dar 3-ciclopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (1,32 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de ácido 6-ciclopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

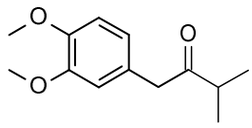


A una solución de 3-ciclopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (231 mg, 1 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (204 mg, 1,1 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió HCl 5 M en dioxano (40 µl, 0,2 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 130 ºC durante 1 hora con irradiación de microondas. Después de que la mezcla se enfriase hasta temperatura ambiente, se añadió MnO_2 (445 mg, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 140 ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y H_2O (20 ml). Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar ácido 6-ciclopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (25 mg) como un sólido de color amarillo. RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 1,19 - 1,09 (m, 1H), 0,77 - 0,66 (m, 2H), 0,65 - 0,56 (m, 1H), 0,50 - 0,41 (m, 1H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 342.

Ejemplo 98: ácido 6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

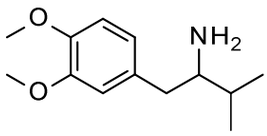


Etapa 1: Preparación de 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-butan-2-ona



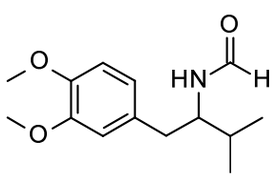
A una mezcla de 4-bromo-1,2-dimetoxi-benceno (2,17 g, 10 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (92 mg, 0,1 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (116 mg, 0,2 mmol) y t-BuONa (1,25 g, 13 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 3-metilbutan-2-ona (1,03 g, 12 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 ºC durante toda la noche en atmósfera de argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y H_2O (30 ml), y después se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-butan-2-ona (1,45 g) que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-butan-2-amina



A una mezcla de 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-butan-2-ona (1,45 g, 6,5 mmol) y acetato de amonio (7,55 g, 98 mmol) en CH_3OH (15 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (819 mg, 13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se basificó mediante solución de NaOH 2 M hasta pH 12-14 y después se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se acidificaron mediante solución acuosa de HCl 1 M hasta pH 2. La capa acuosa separada se basificó mediante solución acuosa de NaOH 2 M hasta pH 12-14, y después se extrajo con CH_2Cl_2 (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-butan-2-amina (1,19 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

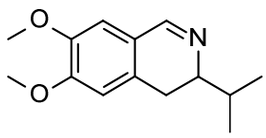
Etapa 3: Preparación de *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-2-metil-propil]formamida



Una solución de 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-butan-2-amina (1,19 g, 5,3 mmol) en formato de etilo (6 ml) y 1,4-dioxano (6 ml) se calentó hasta 90 ºC durante 16 horas.

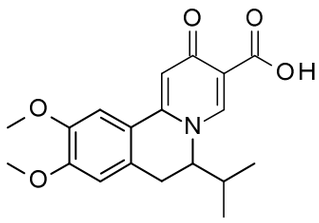
Tras eliminar el disolvente, Se obtuvo *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-2-metil-propil]formamida (845 mg) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de 3-isopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina



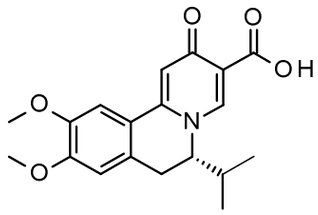
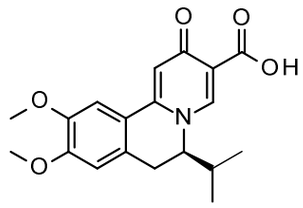
A una solución de *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-2-metil-propil]formamida (845 g, 3,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió $POCl_3$ (627 mg, 4,1 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 50 ºC durante 1 hora y después se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y después se enfrió hasta 0 ºC. Se añadió hidróxido de amonio gota a gota a 0 ºC para basificar la mezcla. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (50 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron para dar 3-isopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (727 mg) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de ácido 6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 3-isopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (280 mg, 1,2 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (333 mg, 1,8 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió HCl 5 M en dioxano (50 µl, 0,24 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 ºC durante 4 horas con irradiación de microondas. Después de que la mezcla se enfriase hasta temperatura ambiente, se añadió MnO_2 (445 mg, 5 mmol) y la mezcla se calentó a 130 ºC durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y H_2O (20 ml), y después se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar ácido 6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (78 mg) como un sólido de color amarillo claro. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.78 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,45 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 344

Ejemplo 99 y 100: ácido (+)-6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

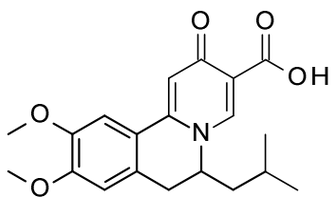



La separación del ácido 6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (60 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (20 mg) y ácido (-)-6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (20 mg).

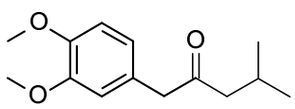
Ejemplo 99: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.78 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,45 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 344. $[\alpha]_D^{20}$ = +98,7° (0,075 %, CH_3CN).

Ejemplo 100: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.78 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,45 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 344.

Ejemplo 101: ácido 6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



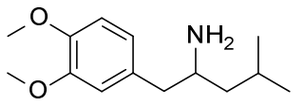
Etapa 1: Preparación de 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-pentan-2-ona



A una mezcla de 4-bromo-1,2-dimetoxi-benceno (2,17 g, 10 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (92 mg, 0,1 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (116 mg, 0,2 mmol) y t-BuONa (1,25 g, 13 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 4-metilpentan-2-ona (1,2 g, 12 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 70 ºC durante toda la noche en atmósfera de argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y H_2O (30 ml), y después se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas

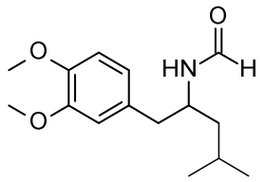
combinadas se lavaron con salmuera, y después se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-pentan-2-ona (1,12 g) que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-pentan-2-amina



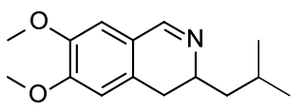
A una mezcla de 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-pentan-2-ona (1,45 g, 4,8 mmol) y acetato de amonio (5,54 g, 72 mmol) en CH_3OH (15 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (605 mg, 9,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se basificó mediante solución acuosa de NaHO 2 M hasta pH 12-14. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (50 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se acidificaron mediante ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2. La capa acuosa separada se basificó mediante solución acuosa de NaOH 2 M hasta pH 12-14, después se extrajo con CH_2Cl_2 (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y después se concentraron para dar 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-pentan-2-amina (879 mg) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-3-metil-butil]formamida



Una solución de 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-pentan-2-amina (879 mg, 3,7 mmol) en formato de etilo (6 ml) y 1,4-dioxano (6 ml) se calentó hasta 90 ºC durante 16 horas. Tras eliminar el disolvente, Se obtuvo *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-3-metil-butil]formamida (1,02 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

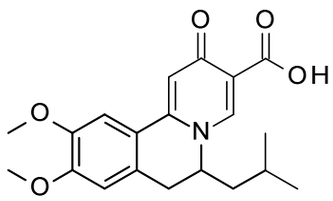
Etapa 4: Preparación de 3-isobutil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución de *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-3-metil-butil]formamida (1,02 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió $POCl_3$ (704 mg, 4,6 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 50 ºC durante 1 hora y después se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y después se enfrió hasta 0 ºC. Se añadió hidróxido de amonio gota a gota a 0 ºC para basificar la mezcla. Se extrajo la mezcla

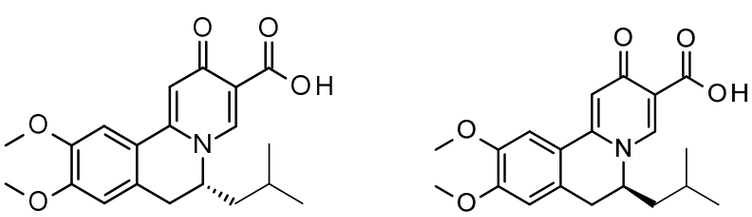
con CH_2Cl_2 (50 ml x 3), Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 3-isobutil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (900 mg) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de ácido 6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 3-isobutil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (247 mg, 1 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (278 mg, 1,5 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió HCl 5N en dioxano (40 µl, 0,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 ºC durante 4 horas con irradiación de microondas. Después de que la mezcla se enfriase hasta temperatura ambiente, se añadió MnO_2 (445 mg, 5 mmol) y la mezcla se calentó a 130 ºC durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, después se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y H_2O (20 ml) y después se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar ácido 6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (63 mg) como un sólido de color amarillo claro. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.76 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 1,46 (cd, 1H), 1,34 (t, 2H), 0,88 (d, 3H), 0,83 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 358.

Ejemplo 102 y 103: ácido (+)-6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



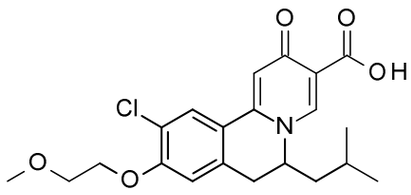
La separación del ácido 6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (40 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-6-isobutil-9,10-

dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (9 mg) y ácido (-)-6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (9 mg).

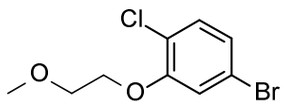
Ejemplo 102: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.76 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 1,46 (cd, 1H), 1,34 (t, 2H), 0,88 (d, 3H), 0,83 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 358. $[\alpha]_D^{20}$ = +93,3° (0,075 %, CH_3CN)

Ejemplo 103: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.76 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 1,46 (cd, 1H), 1,34 (t, 2H), 0,88 (d, 3H), 0,83 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 358.

Ejemplo 104: ácido 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

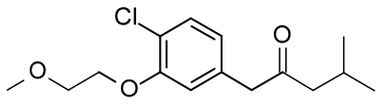


Etapa 1: Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(2-metoxietoxi)benceno



A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-fenol (28,2 g, 136 mmol) y K_2CO_3 (56,3 g, 408 mmol) en DMF (300 ml) se le añadió 1-bromo-2-metoxi-etano (56,7 g, 408 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y después se diluyó con H_2O (1,5 l) y después se extrajo con EtOAc (400 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron para dar 4-bromo-1-cloro-2-(2-metoxietoxi)benceno (38,0 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

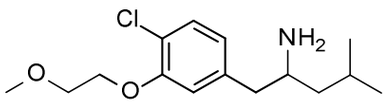
Etapa 2: Preparación de 1-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-metil-pentan-2-ona



A una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-(2-metoxietoxi)benceno (21,2 g, 80 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (736 mg, 0,8 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (928 mg, 1,6 mmol) y t-BuONa (25,4 g, 264 mmol) en THF (200 ml) se le añadió 4-metilpentan-2-ona (24,0 g, 240 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 50 ºC durante 3 horas en atmósfera de argón, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El

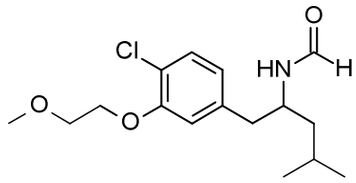
residuo se purificó en columna para dar 1-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-metil-pentan-2-ona (16,9 g) como un aceite de color pardo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de 1-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-metil-pentan-2-amina



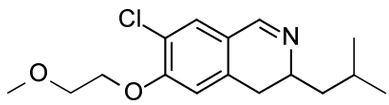
A una mezcla de 1-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-metil-pentan-2-ona (16,3 g, 57,4 mmol) y acetato de amonio (66,3 g, 861 mmol) en CH_3OH (160 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (7,23 g, 114,8 mmol) en porciones a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó desde 0 ºC hasta temperatura ambiente durante toda la noche y después se basificó mediante solución acuosa de NaOH 2 M hasta pH 12-14. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (300 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron para dar 1-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-metil-pentan-2-amina (15,5 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-[[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-3-metil-butil]formamida



Una solución de 1-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-4-metil-pentan-2-amina (15,5 g, 54,4 mmol) y ácido fórmico (1 ml) en formato de etilo (100 ml) se calentó a 90 ºC durante toda la noche, y después se concentró para dar *N*-[1-[[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-3-metil-butil]formamida (16,3 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

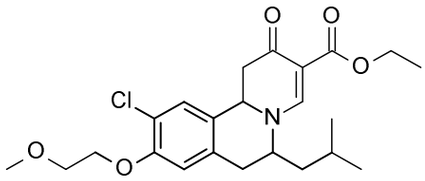
Etapa 5: Preparación de 7-cloro-3-isobutil-6-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución de *N*-[1-[[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-3-metil-butil]formamida (16,3 g, 52 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le añadió $POCl_3$ (9,49 g, 62,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 ºC durante 2 horas y después se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (50 ml), y después se enfrió hasta 0 ºC. Se añadió hidróxido de amonio gota a gota a 0 ºC para basificar la mezcla. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (200 ml x 5), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con

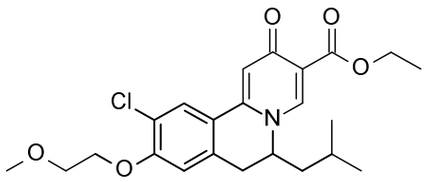
salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron para dar 7-cloro-3-isobutil-6-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (13,6 g) como un aceite de color verde oscuro que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 6: Preparación de 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



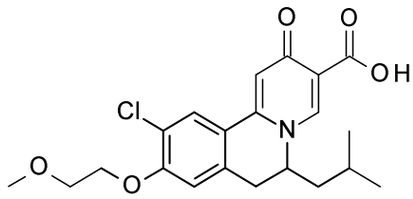
Una mezcla de 7-cloro-3-isobutil-6-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (13,6 g, 46 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (25,7 g, 138 mmol) en EtOH (150 ml) se calentó hasta 100 ºC durante toda la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (10,9 g) como un aceite de color rojo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 7: Preparación de 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



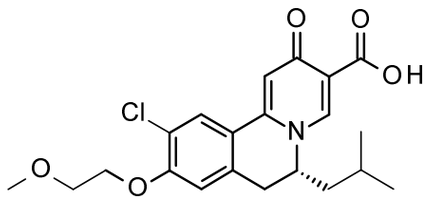
Una mezcla de 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (10,9 g, 25 mmol) y p-cloranilo (6,02 g, 25 mmol) en DME (100 ml) se calentó hasta 70 ºC durante 3 horas en atmósfera de argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró para dar 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (2,1 g). El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (150 ml) y después se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml x 5). La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (5,2 g) como un aceite de color pardo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

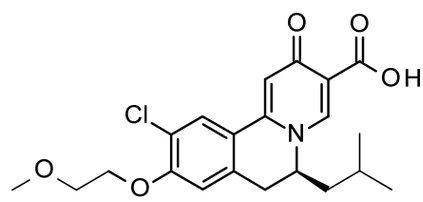
Etapa 8: Preparación de ácido 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una mezcla de 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (2,1 g, 4,8 mmol) en CH_3OH (32 ml) y H_2O (8 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (806 mg, 19,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2, y después se acidificó mediante ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2-3, y después se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se lavó con EtOH/Et_2O para dar ácido 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (1,71 g) como un sólido de color amarillo. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.79 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,91 (q, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,06 (d, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 0,87 (d, 3H), 0,84 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 406.

Ejemplo 105 y 106: ácido (+)-10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico





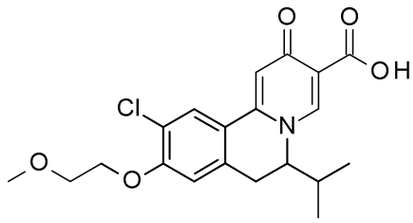
La separación del ácido 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (1,7 g) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (0,55 g) y ácido (-)-10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (0,56 g).

Ejemplo 105: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.79 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,91 (q, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,06 (d, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 0,87 (d, 3H), 0,84 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 406. $[\alpha]_D^{20}$ = +121,2° (0,115 %, MeOH).

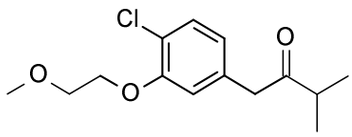
Ejemplo 106: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.21 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,91 (q, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,35

(s, 3H), 3,06 (d, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 0,87 (d, 3H), 0,84 (d, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 406.

Ejemplo 107: ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

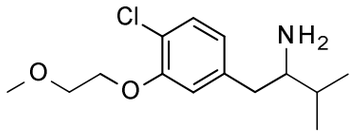


Etapa 1: Preparación de 1-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona



A una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-(2-metoxietoxi)benceno (60,0 g, 0,23 mol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (4,14 g, 0,005 mol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (5,23 g, 0,009 mol) y t-BuONa (39,1 g, 0,41 mol) en THF (600 ml) se le añadió 3-metilbutan-2-ona (29,2 g, 0,34 mol). La mezcla resultante se calentó a 50 ºC durante 6 horas en atmósfera de nitrógeno, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (46,0 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

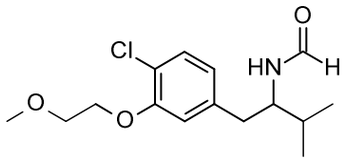
Etapa 2: Preparación de 1-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina



Una mezcla de 1-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (46,0 g, 0,17 mol) y acetato de amonio (91,7 g, 1,19 mol) en CH_3OH (160 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió $NaBH_3CN$ (13,9 g, 0,22 mol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó mediante solución acuosa saturada de NH_4Cl y después se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y después se lavó con salmuera. Se separó la fase orgánica, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 1-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-

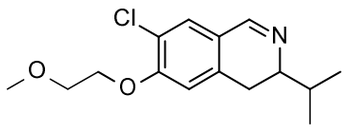
amina (50,0 g) como un producto en bruto y se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 3: Preparación de *N*-[1-[[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida



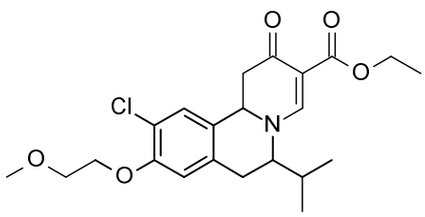
Una solución de 1-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina (50,0 g, 0,18 mol) y ácido fórmico (33,9 g, 0,72 mol) in 1,4-dioxano (500 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar *N*-[1-[[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida (30,9 g) como un sólido de color blanco.

Etapa 4: Preparación de 7-cloro-3-isopropil-6-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolina



Una solución agitada de *N*-[1-[[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida (30,9 g, 0,10 mol) en CH_2Cl_2 (300 ml) se enfrió hasta 0 ºC, y después se añadió $POCl_3$ (19,00 g, 0,12 mol) lentamente. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, y después se calentó hasta 50 ºC durante 2 horas, y después se vertió en una mezcla agitada de NH_4OH y CH_2Cl_2 (50 ml). La fase orgánica separada se lavó con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 7-cloro-3-isopropil-6-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (11,08 g) como un sólido de color pardo.

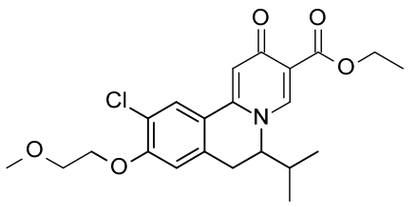
Etapa 5: Preparación de 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 7-cloro-3-isopropil-6-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (11,0 g, 40 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (22,3 g, 120 mmol) en EtOH

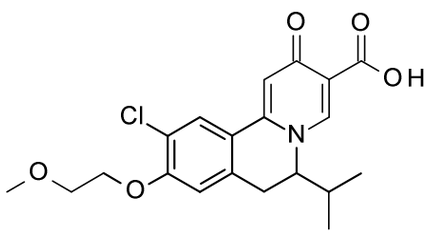
(100 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (14,2 g) como un aceite de color rojo oscuro que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 6: Preparación de 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (14,2 g, 34 mmol) y p-cloranilo (6,64 g, 27 mmol) en DME (100 ml) se calentó hasta 70 ºC durante 3 horas en atmósfera de argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 (500 ml) y H_2O (200 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (200 ml x 6) y salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar un sólido de color pardo. Al sólido de color pardo se le añadió EtOAc, después el precipitado resultante se filtró para dar 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (7,26 g) como un sólido de color pálido. El líquido madre se concentró a presión reducida para dar 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (4,5 g) adicional como un aceite de color oscuro.

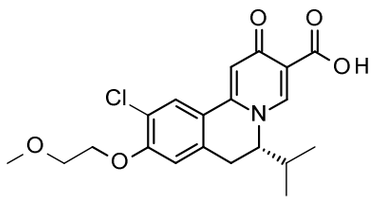
Etapa 7: Preparación de ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

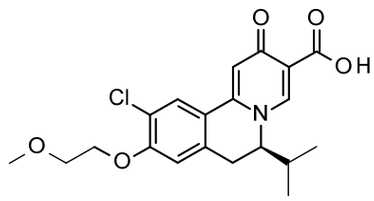


A una mezcla de 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (7,26 g, 17,3 mmol) en CH_3OH (60 ml) y H_2O (15 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (2,91 g, 69,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después se acidificó mediante ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2-3. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se filtró.

La torta de filtro se secó para dar ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (6,63 g) como un sólido de color amarillo. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,36 - 4,23 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,19 (d, 1H), 1,60 (td, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 392.

Ejemplo 108 y 109: ácido (+)-10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



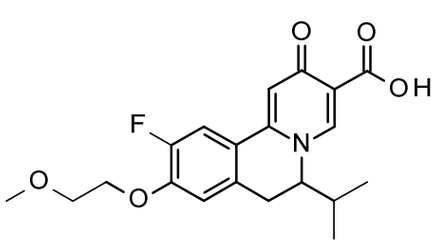


La separación del ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (2,0 g) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (850 mg) y ácido (-)-10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (922 mg).

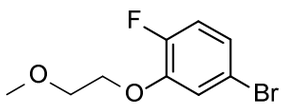
Ejemplo 108: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,36 - 4,23 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,19 (d, 1H), 1,60 (td, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 392. $[\alpha]_D^{20}$ = +105,88° (0,085 %, MeOH).

Ejemplo 109: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,36 - 4,23 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,19 (d, 1H), 1,60 (td, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 392.

Ejemplo 110: ácido 10-fluoro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

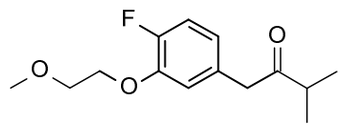


Etapa 1: Preparación de 4-bromo-1-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benceno



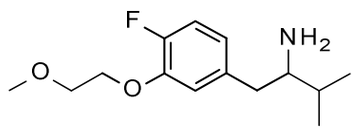
A una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-fenol (10 g, 52,4 mmol) en MeCN (100 ml) se le añadió 1-bromo-2-metoxi-etano (10,9 g, 78,5 mmol) y Cs_2CO_3 (34,1 g, 105 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 12 horas, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 4-bromo-1-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benceno (12,2 g) como un aceite incoloro.

Etapa 2: Preparación de 1-[4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona



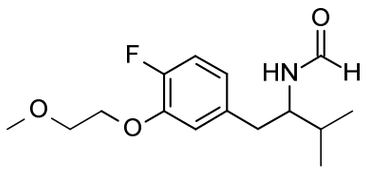
A una mezcla de 4-bromo-1-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benceno (11,2 g, 45 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (823 mg, 0,899 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (1,04 g, 1,80 mmol) y t-BuONa (7,78 g, 80,9 mmol) en THF (100 ml) se le añadió 3-metilbutan-2-ona (5,81 g, 67,5 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó en columna para dar 1-[4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (6,6 g) como un aceite incoloro que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de 1-[4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina



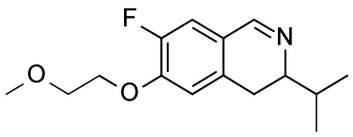
Una mezcla de 1-[4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (5,3 g, 20,8 mmol) y acetato de amonio (11,25 g, 146 mmol) en CH_3OH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió $NaBH_3CN$ (1,7 g, 27,1 mmol) a 0 ºC, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y después se concentró. El residuo se repartió entre H_2O (20 ml) y CH_2Cl_2 (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró a presión reducida para dar 1-[4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina (6 g, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-[[4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida



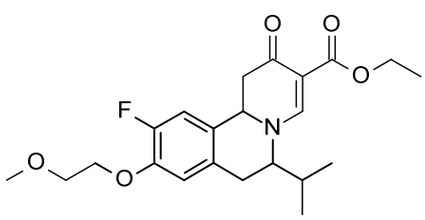
Una solución de 1-[4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina (7,3 g, 28,6 mmol) y ácido fórmico (5,26 g, 114 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se calentó hasta reflujo durante 12 horas. La solución de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y después se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar *N*-[1-[[4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida (4,8 g) como un sólido de color amarillo.

Etapa 5: Preparación de 7-fluoro-3-isopropil-6-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolina



Una solución agitada de *N*-[1-[[4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida (4,0 g, 14,1 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se enfrió hasta 0 ºC, y después se añadió $POCl_3$ (6,56 g, 43,1 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla se vertió en una solución de NH_4OH (40 ml) en H_2O (200 ml), y después se agitó durante 0,5 horas. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 7-fluoro-3-isopropil-6-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (1,16 g) como un aceite incoloro.

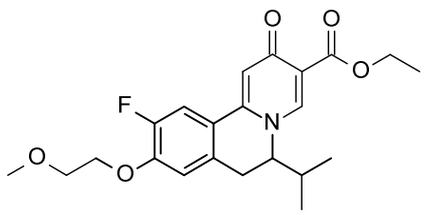
Etapa 6: Preparación de 10-fluoro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una mezcla de 7-fluoro-3-isopropil-6-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (1,06 g, 4 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (1,11 g, 6 mmol) en DMSO (8 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,3 ml, 1,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 ºC durante 5 horas con irradiación de microondas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se diluyó con EtOAc y H_2O. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas

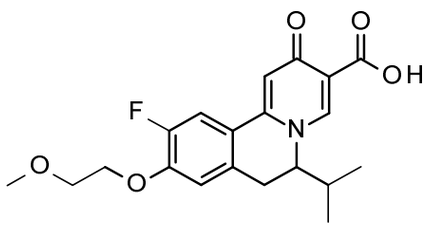
combinadas se lavaron con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 10-fluoro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (1,56 g) como un aceite de color pardo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Preparación de 10-fluoro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



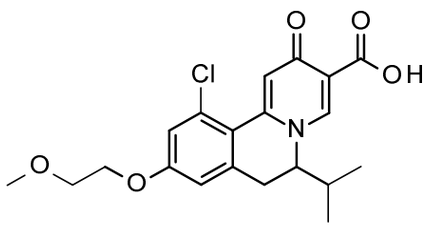
Una mezcla de 10-fluoro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (1,57 g, 4 mmol) y p-cloranilo (787 mg, 3,2 mmol) en DME (10 ml) se calentó a 70 ºC durante 3 horas en atmósfera de argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se filtró el precipitado resultante. La torta de filtro se disolvió en CH_3OH, después se concentró a presión reducida para dar 10-fluoro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (757 mg) como un sólido de color amarillo.

Etapa 8: Preparación de ácido 10-fluoro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

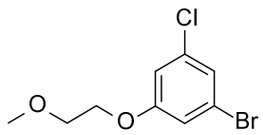


A una mezcla de 10-fluoro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (757 mg, 1,87 mmol) en CH_3OH (8 ml) y H_2O (2 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (314 mg, 7,48 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se acidificó mediante ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2-3, Se filtró el precipitado resultante. La torta de filtro se disolvió en CH_2Cl_2 y después se concentró para dar ácido 10-fluoro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (489 mg) como un sólido de color amarillo. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.80 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,31 - 3,38 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 1,62 (td, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 376.

Ejemplo 111: ácido 11-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

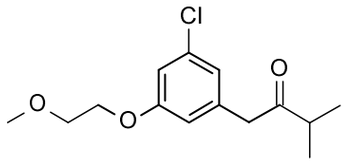


Etapa 1: Preparación de 1-bromo-3-cloro-5-(2-metoxietoxi)benceno



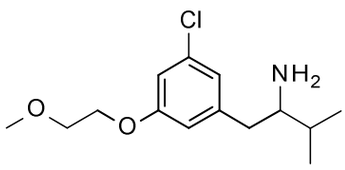
A una mezcla de 3-bromo-5-cloro-fenol (14,0 g, 67,5 mmol) en MeCN (150 ml) se le añadió 1-bromo-2-metoxi-etano (12,6 g, 90,7 mmol) y Cs_2CO_3 (34,1 g, 105 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 12 horas, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y posteriormente se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-bromo-3-cloro-5-(2-metoxietoxi)benceno (17,0 g) como un aceite incoloro.

Etapa 2: Preparación de 1-[3-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona



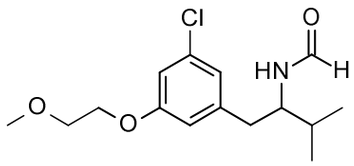
A una mezcla de 1-bromo-3-cloro-5-(2-metoxietoxi)benceno (14,8 g, 55,7 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,02 g, 1,11 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (1,29 g, 2,22 mmol) y t-BuONa (9,62 g, 100 mmol) en THF (150 ml) se le añadió 3-metilbutan-2-ona (7,18 g, 83,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 ºC durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-[3-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (13,0 g) como un aceite incoloro que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de 1-[3-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina



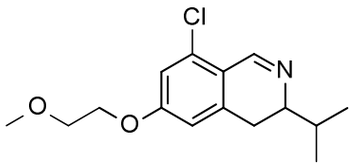
Una mezcla de 1-[3-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (15,2 g, 56,1 mmol) y acetato de amonio (30,3 g, 393 mmol) en CH_3OH (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió $NaBH_3CN$ (4,59 g, 73 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se concentró. El residuo se diluyó con H_2O (20 ml) y después se extrajo con CH_2Cl_2 (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se evaporó a presión reducida para dar 1-[3-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina (19,0 g, en bruto) como aceite de color amarillo claro que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-[[3-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida



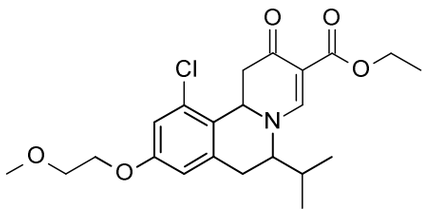
Una solución de 1-[3-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina (17,0 g, 62,6 mmol) y ácido fórmico (11,5 g, 250 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se calentó hasta reflujo durante 12 horas. La solución de reacción se diluyó con H_2O (200 ml) y después se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar *N*-[1-[[3-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida (10,0 g) como un aceite de color amarillo claro.

Etapa 5: Preparación de 8-cloro-3-isopropil-6-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolina



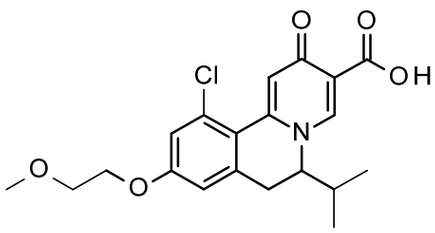
Una solución agitada de *N*-[1-[[3-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida (9,0 g, 30,0 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se enfrió hasta 0 ºC, y después se añadió $POCl_3$ (5,31 g, 34,5 mmol) lentamente. Después la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla se vertió en una solución de NH_4OH (50 ml) en H_2O (200 ml), y después se agitó durante 0,5 horas. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 8-cloro-3-isopropil-6-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (2,02 g) como un aceite de color amarillo.

Etapa 6: Preparación de 11-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



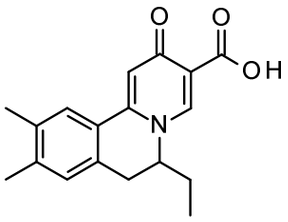
A una mezcla de 8-cloro-3-isopropil-6-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (843 mg, 3 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (851 mg, 6 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,15 ml, 0,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 ºC durante 8 horas con irradiación de microondas, y después se enfrió para cromatografía y se diluyó con EtOAc y H_2O. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y después se concentró para dar 11-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (1,35 g) como un sólido de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

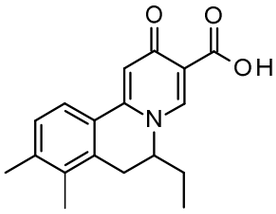
Etapa 7: Preparación de ácido 11-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



Una mezcla de 11-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (1,35 g, 3 mmol) y p-cloranilo (590 mg, 2,4 mmol) en DME (10 ml) se calentó a 70 ºC durante 3 horas, después se calentó a 100 ºC durante 16 horas, y después se calentó hasta 130 ºC durante 1 hora con irradiación de microondas en atmósfera de argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla resultante. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna y se lavó con EtOH/ Et_2O para dar ácido 11-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (247 mg) como un sólido de color amarillo. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 16.38 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,68 (s a, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,11 - 0,97 (m, 1H), 0,85 (d, 3H), 0,79 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 392.

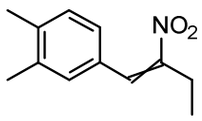
Ejemplo 112 y 113: ácido 6-etil-9,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido 6-etil-8,9-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico





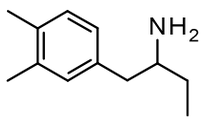
Ejemplo 112 Ejemplo 113

Etapa 1: Preparación de 1,2-dimetil-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno



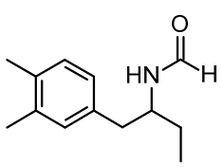
Una mezcla de 3,4-dimetilbenzaldehído (20 g, 150 mmol), 1-nitropropano (27 g, 300 mol), clorhidrato de dimetilamina (36,5 g, 450 mmol) y fluoruro de potasio (8,7 g, 150 mmol) en tolueno (300 ml) se sometió a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y después se inactivó con ácido clorhídrico al 10 % (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar 1,2-dimetil-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno (25 g) como un sólido de color amarillo.

Etapa 2: Preparación de 1-(3,4-dimetilfenil)butan-2-amina



Una mezcla de 1,2-dimetil-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno (25 g, 122 mmol) y Pd/C (5 g) in metanol (300 ml) se agitó a 50 ºC con 344,737 kPa (50 psi) de H_2 durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se concentró *al vacío* para dar 1-(3,4-dimetilfenil)butan-2-amina (15 g).

Etapa 3: Preparación de *N*-[1-[(3,4-dimetilfenil)metil]propil]formamida



Se disolvió 1-(3,4-dimetilfenil)butan-2-amina (10 g, 56,5 mmol) en etanol (40 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron formato de etilo (60 ml) y trietilamina (3 ml) sucesivamente, y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 días. La mezcla

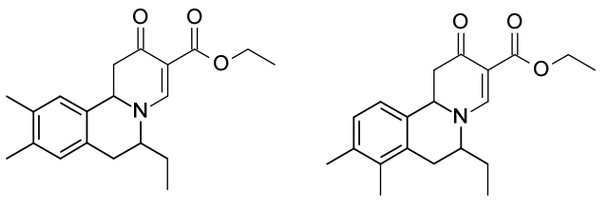
de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar *N*-[1-[(3,4-dimetilfenil)metil]propil]formamida (8 g).

Etapa 4: Preparación de 3-etil-6,7-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina y 3-etil-5,6-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina



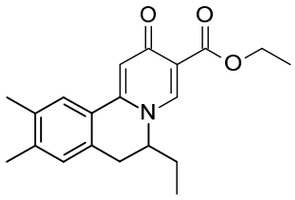
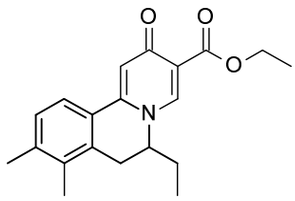
A una solución de *N*-[1-[(3,4-dimetilfenil)metil]propil]formamida (1,02 g, 5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió $POCl_3$ (920 mg, 12 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 90 ºC durante 4 horas con irradiación de microondas, y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar una mezcla de 3-etil-6,7-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina y 3-etil-5,6-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina (521 mg) que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 5: Preparación de 6-etil-9,10-dimetil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-etil-8,9-dimetil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



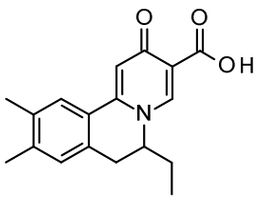
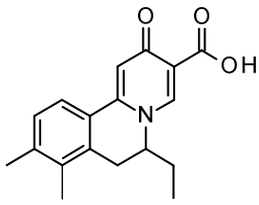
A una solución de la mezcla (521 mg, 2.8 mmol) de 3-etil-6,7-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina y 3-etil-5,6-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (777 mg, 4,2 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió HCl 5 M en dioxano (112 µl, 0,56 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 ºC durante 1 hora con irradiación de microondas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H_2O. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar una mezcla (1,0 g) de 6-etil-9,10-dimetil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-etil-8,9-dimetil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un aceite de color pardo, que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 6: Preparación de 6-etil-9,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-etil-8,9-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo

La mezcla (1,0 g, 2,8 mmol) de 6-etil-9,10-dimetil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-etil-8,9-dimetil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto se disolvió en DME (5 ml), después se añadió p-cloranilo (551 mg, 2,24 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 3 horas en atmósfera de argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O, y después se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y después se concentraron para dar una mezcla (1,39g) de 6-etil-9,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-etil-8,9-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color oscuro, que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Preparación de ácido 6-etil-9,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido 6-etil-8,9-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

Ejemplo 112 Ejemplo 113

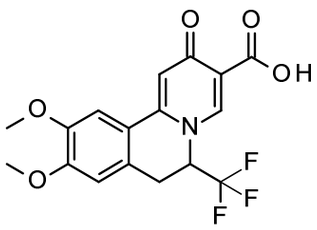
A una mezcla de 6-etil-9,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-etil-8,9-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (1,39 g, 2,8 mmol) en CH_3OH (8 ml) y H_2O (2 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (470 mg, 11,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y después se acidificó mediante ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2-3, Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (50 ml x 3), Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó directamente mediante HPLC-prep para dar ácido 6-etil-9,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (54 mg) y ácido 6-etil-8,9-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (15 mg) como un sólido de color amarillo.

Ejemplo 112: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.83 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,73 (d, 1H), 3,37 - 3,31 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,29 (d, 6H), 1,55 - 1,33

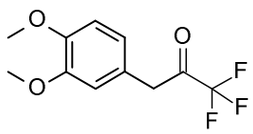
(m, 3H), 0,79 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 298.

Ejemplo 113: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.89 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,47 (m, 2H), 0,80 (t, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 298.

Ejemplo 114: ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

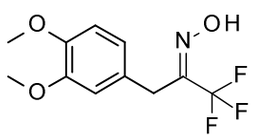


Etapa 1: Preparación de 3-(3,4-dimetoxifenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona



A una mezcla de ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético (3,92 g, 20 mmol) en THF (60 ml) se le añadió diisopropilamida de litio (22 ml, 44 mmol, 2M en THF) gota a gota a -20 ºC. La mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 5 horas, después se añadió la mezcla a una solución de trifluoroacetato de metilo (7,2 ml, 60 mmol) en THF (20 ml) a -65 ºC. Tras completar la adición, la mezcla se agitó a -65 ºC durante 15 minutos adicionales. Después la reacción se inactivó mediante ácido clorhídrico 6 M (40 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 3-(3,4-dimetoxifenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (1,92 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

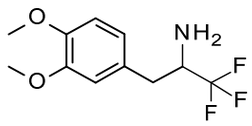
Etapa 2: Preparación de oxima de 3-(3,4-dimetoxifenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona



La mezcla de 3-(3,4-dimetoxifenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (1,81 g, 7,3 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (3,73 g, 54 mmol) y acetato de sodio (4,43 g, 54 mmol) en EtOH (5 ml) y H_2O (20 ml) se calentó a 100 ºC durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con $CHCl_3$

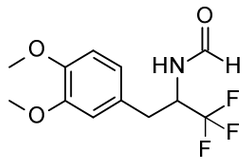
(80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron para dar oxima de 3-(3,4-dimetoxifenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (1,78 g) como un sólido de color amarillo.

Etapa 3: Preparación de 3-(3,4-dimetoxifenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-amina



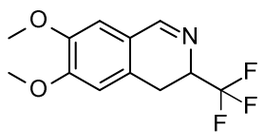
A una mezcla de oxima de 3-(3,4-dimetoxifenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (526 mg, 2 mmol) en THF (30 ml) se le añadió $LiAlH_4$ (2 ml, 4 mmol, 2 M en THF). La mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante toda la noche en atmósfera de argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante H_2O y NaOH al 10 % (5 ml), y después se extrajo con CH_2Cl_2 (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron para dar 3-(3,4-dimetoxifenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-amina en bruto (543 mg) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-2,2,2-trifluoro-etil]formamida



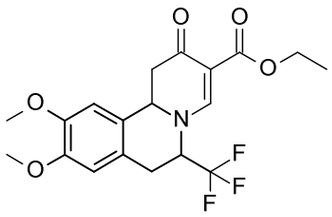
Una solución de 3-(3,4-dimetoxifenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-amina (475 mg, 2 mmol) en formato de etilo (10 ml) y HOAc (1 ml) se calentó a 90 ºC durante toda la noche, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y después se concentró para *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-2,2,2-trifluoro-etil]formamida en bruto (621 mg) como un aceite de color naranja que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de 6,7-dimetoxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolina



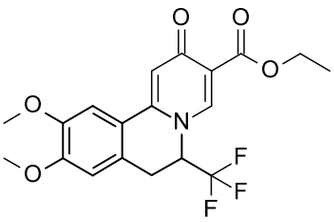
A una solución de *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-2,2,2-trifluoro-etil]formamida en bruto (621 mg, 2 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió $POCl_3$ (368 mg, 2,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 8 horas y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6,7-dimetoxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolina (309 mg) como un aceite de color amarillo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 6: Preparación de 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



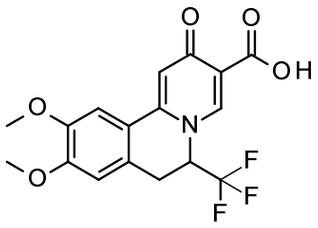
A una solución de 6,7-dimetoxi-3-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolina (309 mg, 1,2 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (222 mg, 1,2 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió HCl 5 M en dioxano (50 µl, 0,24 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 ºC durante 4 horas con irradiación de microondas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H_2O. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron para dar 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (630 mg) como un aceite de color pardo, que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Preparación de 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



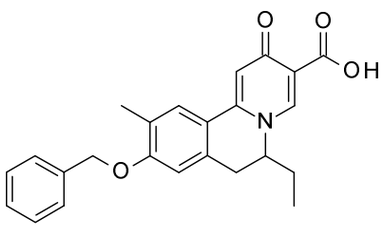
A una solución de 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (630 mg, 1,2 mmol) en DME (1 ml) y tolueno (1 ml) se le añadió p-cloranilo (148 mg, 0,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 135 ºC durante 15 minutos con irradiación de microondas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O, y después se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentraron para dar 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (751 mg) como un aceite de color pardo, que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 8: Preparación de ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

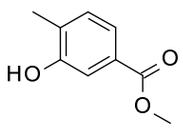


A una solución de 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (751 mg, 1,2 mmol) en CH_3OH (4 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (202 mg, 4,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y después se acidificó mediante ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2-3, y después se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se lavó con $EtOH/Et_2O$ para dar ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (30 mg) como un sólido de color amarillo. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 16.11 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,94 - 5,77 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 3,39 (s a, 1H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 370.

Ejemplo 115: ácido 9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

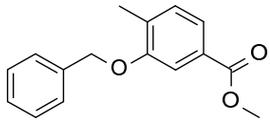


Etapa 1: Preparación de 3-hidroxi-4-metil-benzoato de metilo



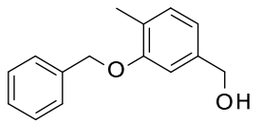
Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 3-hidroxi-4-metil-benzoato (30 g, 0,2 mmol), 200 ml de MeOH y 10 ml de H_2SO_4. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas y después se concentró. Después se añadió acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 3-hidroxi-4-metil-benzoato de metilo que se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2: Preparación de 3-benciloxi-4-metil-benzoato de metilo



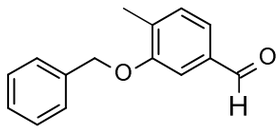
Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 3-hidroxi-4-metil-benzaldehído (33 g, 0,2 mol), bromometilbenceno (37,6 g, 0,22 mol), K_2CO_3 (60,7 g, 0.44 mol) y DMF (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 ºC durante 6 horas, y después se añadieron acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 3-benciloxi-4-metil-benzoato (46 g).

Etapa 3: Preparación de (3-benciloxi-4-metil-fenil)metanol



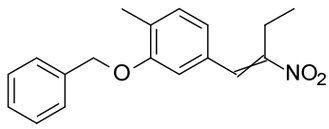
A una mezcla de solución de $LiAlH_4$ (100 ml, 2 M en THF) en THF (100 ml) se le añadió una solución de 3-benciloxi-4-metil-benzoato (46 g, 0,2 mol) en THF (100 ml) gota a gota a -30 ºC. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 2 horas adicionales. Después se añadieron 50 ml de solución saturada de Na_2SO_4 gota a gota a 0 ºC para inactivar la reacción. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró para dar (3-benciloxi-4-metil-fenil)metanol en bruto (41 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 3-benciloxi-4-metil-benzaldehído



Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con (3-benciloxi-4-metil-fenil)metanol (41 g, 0,18 mol) en 200 ml de DCM. Después se añadió PCC (39 g, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se filtró y el filtrado se concentró para dar aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-benciloxi-4-metil-benzaldehído (28,5 g).

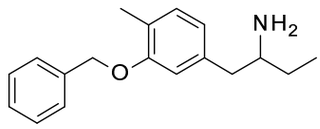
Etapa 5: Preparación de 2-benciloxi-1-metil-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno



Una mezcla de 3-benciloxi-4-metil-benzaldehído (2,2 g, 10 mmol) y acetato de amonio (770 mg, 10 mmol) en nitropropano (30 ml) se agitó a 100 ºC durante 36

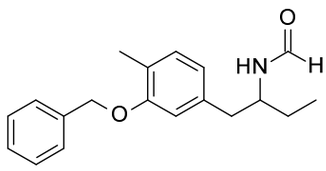
horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con agua, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2-benciloxi-1-metil-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 6: Preparación de 1-(3-benciloxi-4-metil-fenil)butan-2-amina



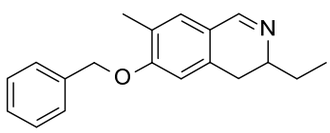
A una mezcla de solución de $LiAlH_4$ (20 ml, 2 M en THF) en THF (20 ml) se le añadió una solución de 2-benciloxi-1-metil-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno (10 mmol) en THF (20 ml) gota a gota en un baño de hielo-agua. La mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. Después se añadió agua gota a gota a 0 ºC, y después se añadió a la mezcla NaOH acuoso al 15 %. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró para dar 1-(3-benciloxi-4-metil-fenil)butan-2-amina que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 7: Preparación de *N*-[1-[(3-benciloxi-4-metil-fenil)metil]propil]formamida



Una mezcla de 1-(3-benciloxi-4-metil-fenil)butan-2-amina (10 mmol) y ácido fórmico (1,4 g, 30 mol) en dioxano (100 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar *N*-[1-[(3-benciloxi-4-metil-fenil)metil]propil]formamida en bruto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

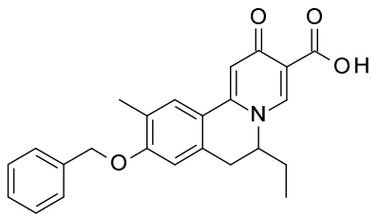
Etapa 8: Preparación de 6-benciloxi-3-etil-7-metil-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución de *N*-[1-[(3-benciloxi-4-metil-fenil)metil]propil]formamida (10 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió $POCl_3$ (3 g, 20 mmol) gota a gota a 0-5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas y después se concentró. Se añadió acetato de etilo, y después se añadió amoniaco para ajustar el pH de la solución acuosa a aproximadamente 11. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y después concentraron. El residuo se

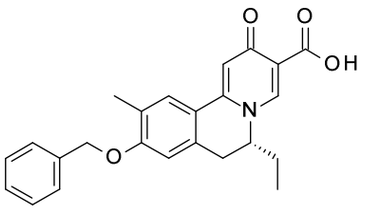
purificó mediante cromatografía en columna para dar 6-benciloxi-3-etil-7-metil-3,4-dihidroisoquinolina (700 mg).

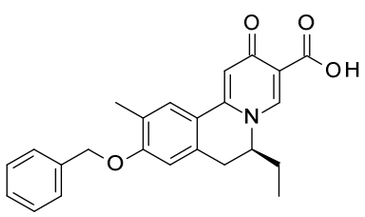
Etapa 9: Preparación de ácido 9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



Una mezcla de 6-benciloxi-3-etil-7-metil-3,4-dihidroisoquinolina (700 mg, 2,5 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (1,38 g, 7,5 mmol) en DMSO (20 ml) se agitó a 110 ºC durante toda la noche. Después se añadió MnO_2 (1,1 g, 12,5 mmol) y la mezcla se agitó a 130 ºC durante 10 horas. Se extrajo la mezcla con DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se recristalizó a partir de EtOH/éter de etilo para dar ácido 9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (200 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.81 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,22 (d, 2H), 4,72 (d, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,33-1,63 (m, 2H), 0,80 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 390.

Ejemplo 116 y 117: ácido (+)-9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico





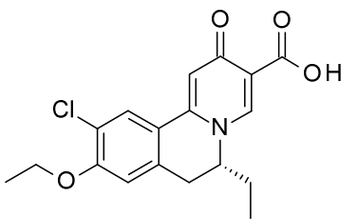
La separación del ácido 9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (140 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (28 mg) y ácido (-)-9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (55 mg).

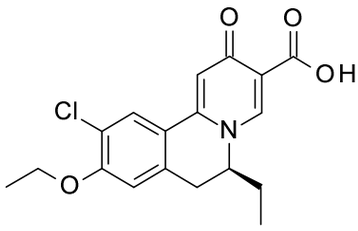
Ejemplo 116: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): 8,81 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,22 (d, 2H), 4,72 (d, 1H), 3,35-

3,45 (m, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,33-1,63 (m, 2H), 0,80 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 390. $[\alpha]_D^{20}$ = +97,39° (0,115 %, CH_3CN).

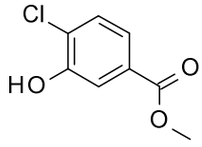
Ejemplo 117: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): 8,81 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,22 (d, 2H), 4,72 (d, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,33-1,63 (m, 2H), 0,80 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 390.

Ejemplo 118 y 119: ácido (+)-10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



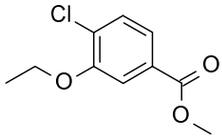


Etapa 1: Preparación de metil 4-cloro-3-hidroxi-benzoato



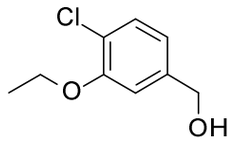
Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con ácido 4-cloro-3-hidroxi-benzoico (30 g, 0,175 mmol), 200 ml de MeOH y 10 ml de H_2SO_4. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas y después se concentró. Después se añadió acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 4-cloro-3-hidroxi-benzoato de metilo que se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2: Preparación de 4-cloro-3-etoxi-benzoato de metilo



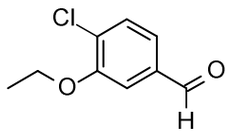
Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 3-hidroxi-4-metil-benzaldehído (32 g, 0,175 mol), yodoetano (32,8 g, 0,21 mol), K_2CO_3 (60,7 g, 0.44 mol) y DMF (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 ºC durante 3 horas, y después se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 4-cloro-3-etoxi-benzoato de metilo (34 g).

Etapa 3: Preparación de (4-cloro-3-etoxi-fenil)metanol



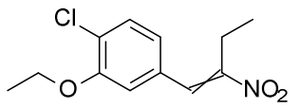
A una mezcla de solución de $LiAlH_4$ (80 ml, 2 M en THF) en THF (100 ml) se le añadió una solución de 4-cloro-3-etoxi-benzoato de metilo (34 g, 0,16 mol) en THF (100 ml) gota a gota a -30 ºC. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 2 horas adicionales. Después se añadieron 50 ml de solución saturada de Na_2SO_4 gota a gota a 0 ºC para inactivar la reacción. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró para dar (4-cloro-3-etoxi-fenil)metanol en bruto (24 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído



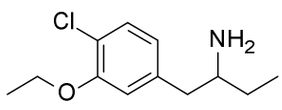
Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con (4-cloro-3-etoxi-fenil)metanol (24 g, 0,13 mol) en 200 ml de DCM. Después se añadió PCC (28 g, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se filtró y después se concentró para dar aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (18 g).

Etapa 5: Preparación de 1-cloro-2-etoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno



Una mezcla de 4-cloro-3-etoxi-benzaldehído (8 g, 43 mmol) y acetato de amonio (2 g, 26 mmol) en nitropropano (12 g, 130 mmol) se agitó a 100 ºC durante 36 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con agua, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-cloro-2-etoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

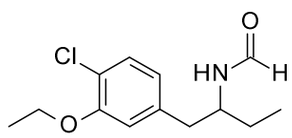
Etapa 6: Preparación de 1-(4-cloro-3-etoxi-fenil)butan-2-amina



A una mezcla de solución de $LiAlH_4$ (55 ml, 2M en THF) en THF (50 ml) se le añadió una solución de 1-cloro-2-etoxi-4-[2-nitrobut-1-enil]benceno (12,4 g, 55 mmol) en

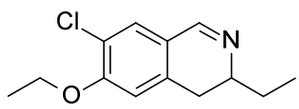
THF (50 ml) gota a gota en un baño de agua-hielo. La mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. Después se añadió agua gota a gota a 0 ºC, y después se añadió a la mezcla solución de NaOH al 15 %. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró para dar 1-(4-cloro-3-etoxi-fenil)butan-2-amina que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 7: Preparación de *N*-[1-[(4-cloro-3-etoxi-fenil)metil]propil]formamida



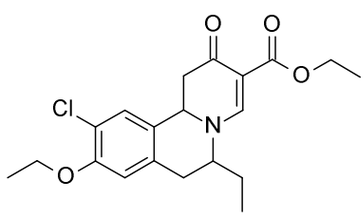
Una mezcla de 1-(4-cloro-3-etoxi-fenil)butan-2-amina (55 mmol) y ácido fórmico (1,4 g, 30 mol) en dioxano (100 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar *N*-[1-[(4-cloro-3-etoxi-fenil)metil]propil]formamida en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 8: Preparación de 7-cloro-6-etoxi-3-etil-3,4-dihidroisoquinolina



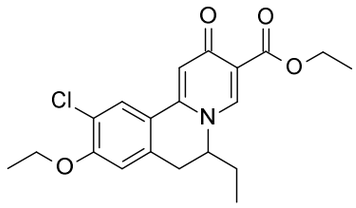
A una solución de *N*-[1-[(4-cloro-3-etoxi-fenil)metil]propil]formamida (6 g, 23 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió $POCl_3$ (4,4 g, 28 mmol) gota a gota a 0-5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas y después se concentró. Se añadió acetato de etilo, y después se añadió amoniaco para ajustar el pH de la solución acuosa a aproximadamente 11. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron y concentraron las capas orgánicas. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 7-cloro-6-etoxi-3-etil-3,4-dihidroisoquinolina (2,5 g).

Etapa 9: Preparación de 10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



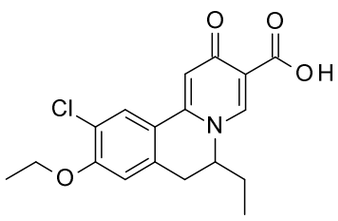
Una mezcla de 7-cloro-6-etoxi-3-etil-3,4-dihidroisoquinolina (1,7 g, 7,2 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (4,0 g, 21,6 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a 110 ºC durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 10: Preparación de 10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



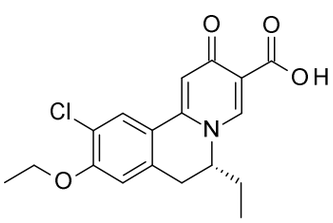
Una mezcla de 10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (700 mg, 1,85 mmol) y p-cloranilo (450 mg, 1,83 mmol) en DME (20 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío para dar 10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo.

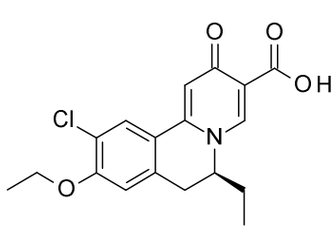
Etapa 11: Preparación de ácido 10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 10 en THF (20 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se recristalizó a partir de EtOH/éter de etilo para dar ácido 0-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (200 mg) como un sólido de color blanco.

Etapa 12: Preparación de ácido (+)-10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



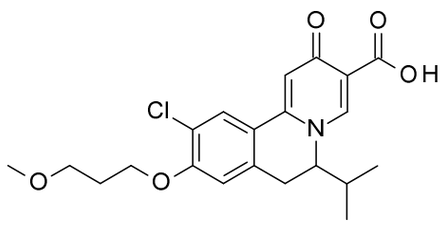


La separación del ácido 10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (110 mg) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (38 mg) y ácido (-)-10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (38 mg).

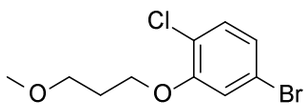
Ejemplo 118: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 8,83 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,74 (q, 1H), 4,23 (dd, 2H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,11 (d, 1H), 1,40 (t, 3H), 0,81 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 348. $[\alpha]_D^{20}$ = +136,00° (0,070 %, CH_3CN)

Ejemplo 119: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 8,83 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,74 (q, 1H), 4,23 (dd, 2H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,11 (d, 1H), 1,40 (t, 3H), 0,81 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 348.

Ejemplo 120: ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

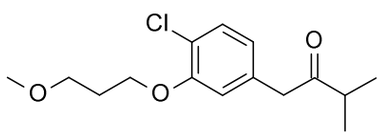


Etapa 1: Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-(3-metoxipropoxi)benceno



Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 5-bromo-2-cloro-fenol (22 g, 106 mmol), 1-bromo-3-metoxi-propano (19,5 g, 127 mmol), K_2CO_3 (30 g, 212 mmol) y DMF (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 ºC durante 3 horas, después se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 4-bromo-1-cloro-2-(3-metoxipropoxi)benceno (30 g).

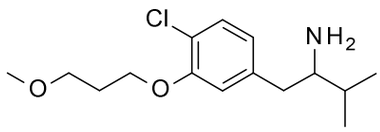
Etapa 2: Preparación de 1-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona



Una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-(3-metoxipropoxi)benceno (28 g, 0,1 mol), 3-metilbutan-2-ona (26 g, 0,3 mol), $Pd_2(dba)_3$ (1,4 g, 1,5 mmol), Xantphos (1,8 g, 3 mmol) y t-BuONa (32 g, 0,33 mol) en 500 ml de THF se agitó a 70 ºC durante toda la noche. Después se añadieron acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se lavó con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se

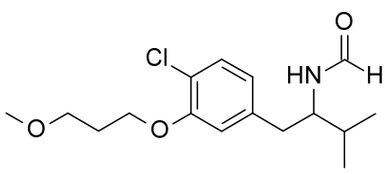
concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (19,6 g).

Etapa 3: Preparación de 1-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina



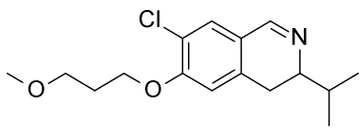
Se disolvió 1-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (10 g, 35 mmol) en MeOH (100 ml). Después se añadieron NH_4OAc (40 g, 525 mmol) y $NaBH_3CN$ (4,4 g, 70 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se añadió solución acuosa de NaOH al 20 % (50 ml), y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 1-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina (8 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-[[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida



Una mezcla de 1-(4-cloro-3-etoxi-fenil)butan-2-amina (35 mmol) y ácido fórmico (20 ml) en dioxano (100 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar la *N*-[1-[[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

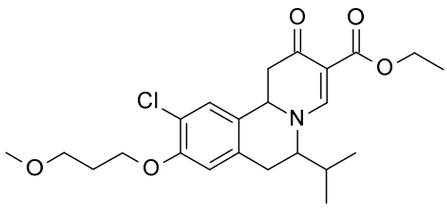
Etapa 5: Preparación de 7-cloro-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución de *N*-[1-[[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida (7,6 g, 24 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió $POCl_3$ (3,8 g, 24 mmol) gota a gota a 0-5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas y después se concentró. Se añadió acetato de etilo, y después se añadió amoniaco a la mezcla para ajustar el pH de la solución acuosa a aproximadamente 11. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y después concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía

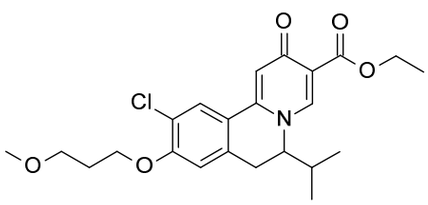
en columna para dar 7-cloro-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (4,6 g).

Etapa 6: Preparación de 10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



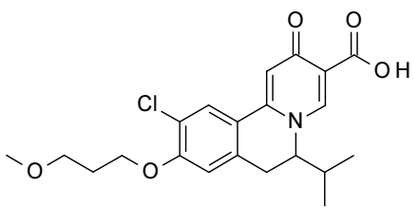
Una mezcla de 7-cloro-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (4.6 g, 15 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (8,3 g, 45 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a 110 ºC durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Preparación de 10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (15 mmol) y p-cloranilo (3,6 g, 15 mmol) en DME (20 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío para dar 10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo.

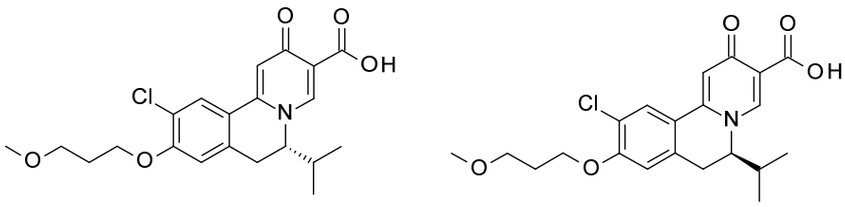
Etapa 8: Preparación de ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 7 en EtOH (50 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH

1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y recristalización a partir de EtOH/éter de etilo para dar ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (1,7 g) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): 8,80 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,26-3,42 (m, 5H), 2,02 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 406.

Ejemplo 121 y 122: ácido (+)-10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

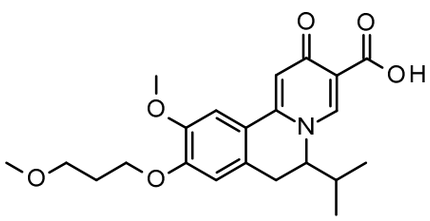


La separación del ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (1,3 g) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (465 mg) y ácido (-)-10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (506 mg).

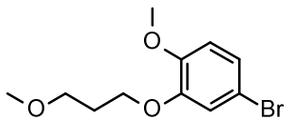
Ejemplo 121: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.80 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,26-3,42 (m, 5H), 2,02 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 406. $[\alpha]_D^{20}$ = +118,44° (0,103 %, MeOH).

Ejemplo 122: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.80 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,26-3,42 (m, 5H), 2,02 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 406.

Ejemplo 123: ácido 10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

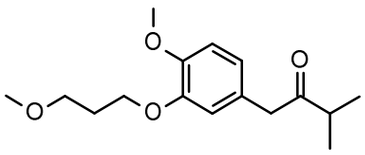


Etapa 1: Preparación de 4-bromo-1-metoxi-2-(3-metoxipropoxi)benceno



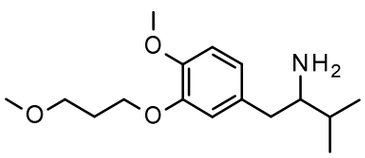
Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 5-bromo-2-metoxi-fenol (15,5 g, 76,4 mmol), 1-bromo-3-metoxi-propano (12,9 g, 84 mmol), K_2CO_3 (22 g, 2153 mmol) y DMF (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 ºC durante 3 horas, y después se añadieron acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 4-bromo-1-metoxi-2-(3-metoxipropoxi)benceno (23 g).

Etapa 2: Preparación de 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona



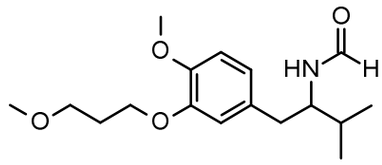
Una mezcla de 4-bromo-1-metoxi-2-(3-metoxipropoxi)benceno (20 g, 73 mmol), 3-metilbutan-2-ona (19 g, 219 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 g, 1,2 mmol), Xantphos (1,3 g, 2,4 mmol) y t-BuONa (23 g, 241 mol) en 500 ml de THF se agitó a 70 ºC durante toda la noche. Después se añadieron acetato de etilo y agua. La fase orgánica separada se lavó con salmuera, y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (19 g).

Etapa 3: Preparación de 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina



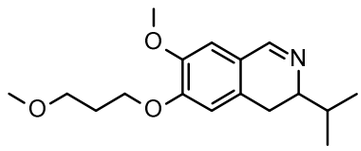
Se disolvió 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (19 g, 73 mmol) en MeOH (150 ml). Después se añadieron NH_4OAc (84 g, 1,1 mol) y $NaBH_3CN$ (9,2 g, 146 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió solución acuosa de NaOH al 20 % (100 ml) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina (8 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida



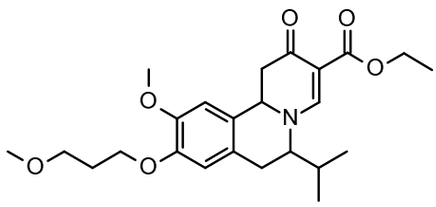
Una mezcla de 1-(4-metoxi-3-etoxi-fenil)butan-2-amina (73 mmol) y ácido fórmico (40 ml) en dioxano (150 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar *N*-[1-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de 7-metoxi-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina



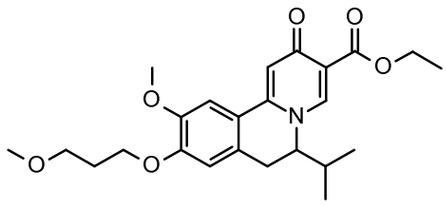
A una solución de *N*-[1-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida (64,7 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le añadió $POCl_3$ (10,1 g, 64,7 mmol) gota a gota a 0-5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas y después se concentró. Se añadió acetato de etilo, seguido de la adición de amoniaco y agua para ajustar el pH de la solución acuosa a aproximadamente 11. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y después concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 7-metoxi-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (16 g).

Etapa 6: Preparación de 10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



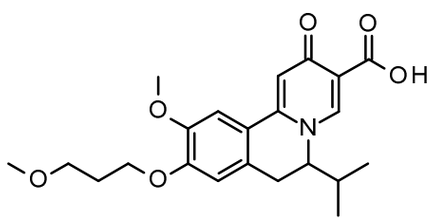
Una mezcla de 7-metoxi-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (16 g, 55 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (30 g, 165 mmol) en EtOH (150 ml) se agitó a 100 ºC durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Preparación de 10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



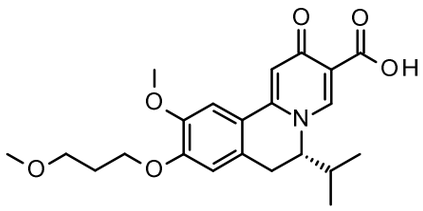
Una mezcla de 10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (55 mmol) y p-cloranilo (13,4 g, 55 mmol) en DME (100 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío para dar 10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo.

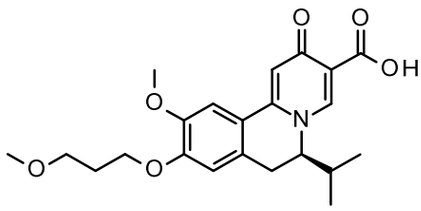
Etapa 8: Preparación de ácido 10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 7 en EtOH (100 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, y después se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y posteriormente se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y recristalización a partir de EtOH/éter de etilo para dar ácido 10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (8,7 g) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.76 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,13-3,17 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 402.

Ejemplo 124 y 125: ácido (+)-10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico





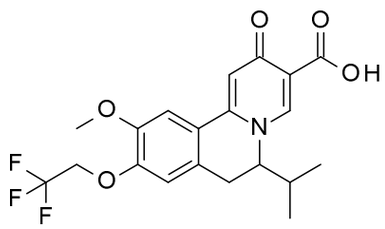
Ejemplo 124 Ejemplo 125

La separación del ácido 10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (2,0 g) racémico por HPLC quiral produjo ácido (+)-10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (840 mg) y ácido (-)-10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (1,0 g).

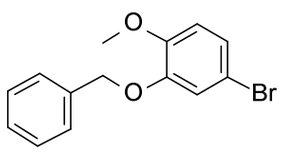
Ejemplo 124: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.76 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,13-3,17 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 402. $[\alpha]_D^{20}$ = +71,19° (0,059 %, CH_3CN).

Ejemplo 125: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8.76 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,13-3,17 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 402.

Ejemplo 126: ácido 6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



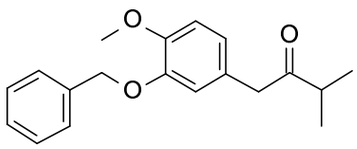
Etapa 1: Preparación de 2-benciloxi-4-bromo-1-metoxi-benceno



A una mezcla de 5-bromo-2-metoxi-fenol (125 g, 615 mmol) en acetona (1,5 l) se le añadió K_2CO_3 (128 g, 923 mmol) y bromometilbenceno (126 g, 740 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. La reacción se llevó a cabo de nuevo a la

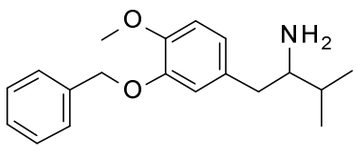
misma escala, y después se combinaron y filtraron los dos lotes de mezclas. La torta de filtro se lavó con acetona. El filtrado se concentró para dar un sólido de color blanco, que se lavó con éter de petróleo para dar 2-benciloxi-4-bromo-1-metoxi-benceno (330 g) como un sólido de color blanco.

Etapa 2: Preparación de 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona



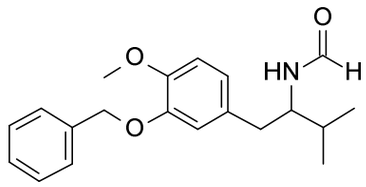
Una mezcla de 2-benciloxi-4-bromo-1-metoxi-benceno (110 g, 375 mmol), 3-metil-2-butanona (42 g, 488 mmol), *t*-BuONa (54 g, 563 mmol), Xantphos (9 g, 15 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (7 g, 7,5 mmol) en THF (1,2 l) se agitó a 50 ºC en N_2 durante 6 h. La reacción se llevó a cabo a la misma escala un total de tres veces en paralelo. Después se combinaron y filtraron las mezclas de reacción. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona (159 g).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-3-metil-butan-2-amina



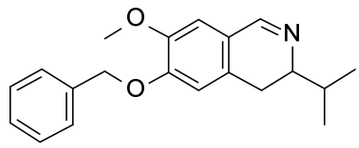
A una mezcla de 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-3-metil-butan-2-ona (53 g, 178 mmol) en MeOH (600 ml) se le añadió NH_4OAc (96 g, 1,25 mol) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora y después se enfrió hasta 0 ºC. A la mezcla enfriada se le añadió $NaBH_3CN$ (14,5 g, 231 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se calentó de manera natural hasta 25 ºC y se agitó a 25 ºC durante 12 h, y después la reacción se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl (200 ml). La reacción se llevó a cabo a la misma escala un total de tres veces en paralelo. Las mezclas combinadas se concentraron a presión reducida para eliminar MeOH, y la mezcla residual se extrajo con DCM (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-3-metil-butan-2-amina en bruto (180 g) como un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-[(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)metil]-2-metil-propil]formamida



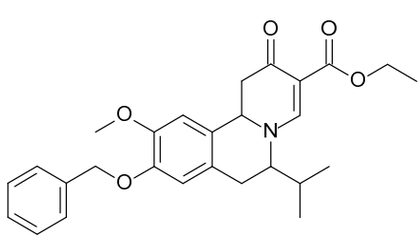
A una mezcla de 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-3-metil-butan-2-amina (180 g, 601 mmol) en dioxano (1,5 l) se le añadió ácido fórmico (194 g, 4,21 mol) a 30 ºC. La mezcla se sometió a reflujo durante 12 h y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (1,5 l), y la solución se lavó con H_2O (500 ml), salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar *N*-[1-[(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)metil]-2-metil-propil]formamida (130 g, rendimiento: 82 %) como un sólido de color amarillo.

Etapa 5: Preparación de 6-benciloxi-3-isopropil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina



A una mezcla de *N*-[1-[(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)metil]-2-metil-propil]formamida (65 g, 199 mmol) en DCM seco (500 ml) se le añadió $POCl_3$ (46 g, 298 mmol) gota a gota a 0 ºC. Después la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. La reacción se llevó a cabo de nuevo a la misma escala, y los dos lotes combinados de mezclas se vertieron en una solución de amoniaco, agua (100 ml) y hielo (500 g), y se agitó durante 0,5 h. Después la mezcla se extrajo con DCM (2 l). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo, que se lavó con *terc*-butil éter de metilo y se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6-benciloxi-3-isopropil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (99 g).

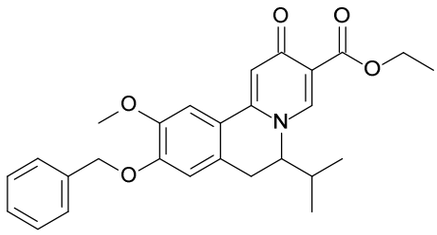
Etapa 6: Preparación de 9-benciloxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-benciloxi-3-isopropil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (15 g, 48,4 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (10 g, 53,2 mmol) en EtOH (150 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar

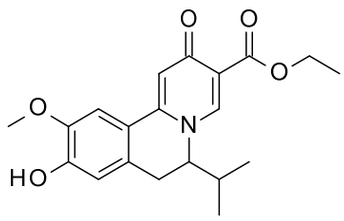
9-benciloxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Preparación de 9-benciloxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



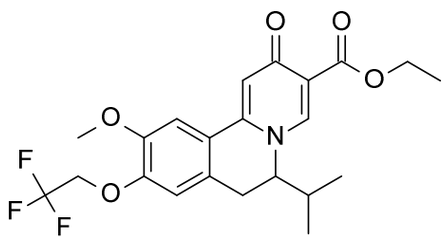
Una mezcla de 9-benciloxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto y p-cloranilo (7,14 g, 29 mmol) en DME (60 ml) se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse hasta ta, la suspensión resultante se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y se secó a presión reducida para dar 9-benciloxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (15 g, rendimiento del 69% a lo largo de 2 etapas).

Etapa 8: Preparación de 9-hidroxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 9-benciloxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (15 g, 33,5 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió paladio sobre carbono (10%, 450 mg). La mezcla resultante se agitó en hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 9-hidroxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (11,8 g, rendimiento del 99%).

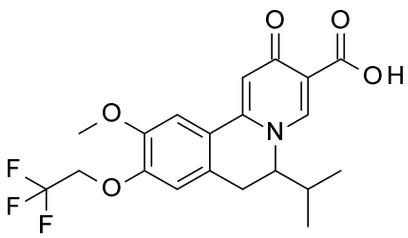
Etapa 9: Preparación de 6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 9-hidroxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-

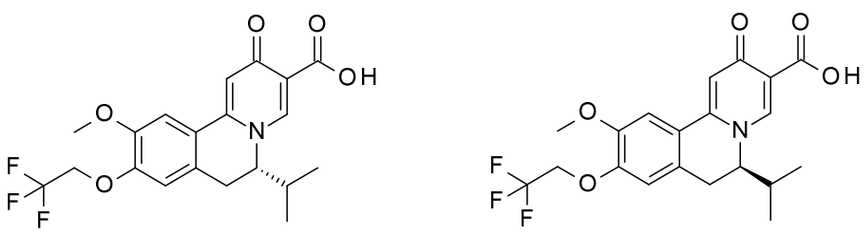
carboxilato de etilo (11,8 g, 33 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-yodo-etano (10,9 g, 52 mmol) y K_2CO_3 (7,2 g, 52 mmol) en DMF (150 ml) se agitó a 80 ºC durante 150 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró *al vacío* para dar 6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 10: Preparación de ácido 6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (1 g, 2,2 mmol) en THF (10 ml) se le añadió solución acuosa de NaOH al 10 % gota a gota a ta. La mezcla resultante se agitó durante 2 h, y después se acidificó a pH=1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (20 ml × 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para dar ácido 6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (780 mg, rendimiento del 84 %) como un sólido de color amarillo claro. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.80 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,84 (q, 2H), 4,46 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,31 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 1,64-1,59 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 412.

Ejemplo 127 y 128: ácido (+)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



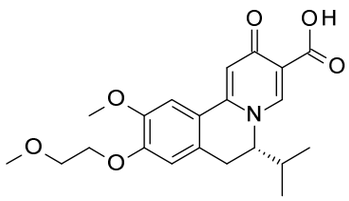
La separación del ácido 6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-

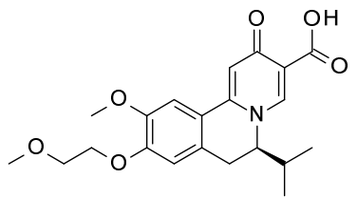
carboxílico y ácido (-)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico.

Ejemplo 127: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.80 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,84 (q, 2H), 4,46 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,31 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 1,64-1,59 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 412. $[\alpha]_D^{20}$ = +121,7° (0,1 %, CH_3CN).

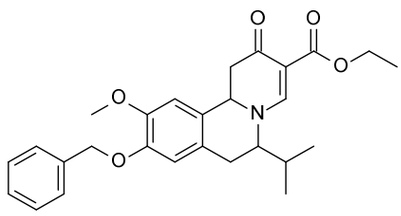
Ejemplo 128: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.80 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,84 (q, 2H), 4,46 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,31 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 1,64-1,59 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 412.

Ejemplo 129 y 130: ácido (+)-6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



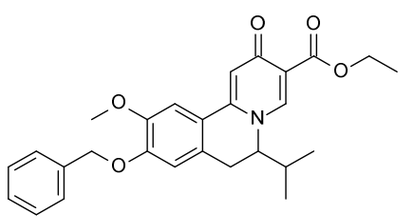


Etapa 1: Preparación de 9-benciloxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



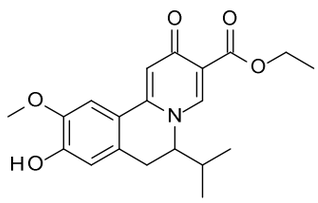
Una mezcla de 6-benciloxi-3-isopropil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (15,5 g, 50 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (28,0 g, 150 mmol, Sinopharm Chemical) en etanol (150 ml) se sometió a reflujo durante 24 h. Se concentró la mezcla para dar 9-benciloxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (22 g) como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 9-benciloxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



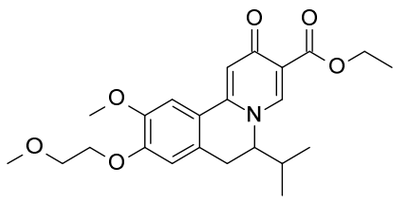
Una mezcla de 9-benciloxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (22 g, 49 mmol) y *p*-cloranilo (8,6 g, 35 mmol, TCI) en DME (100 ml) se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y se secó a presión reducida para dar 9-benciloxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (19 g) como un sólido de color amarillo.

Etapa 3: Preparación de 9-hidroxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



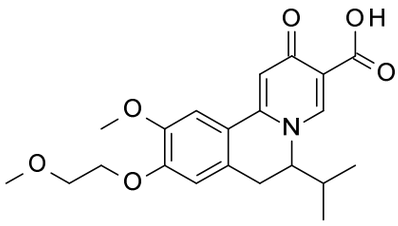
Una mezcla de 9-benciloxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (19 g, 42,5 mmol) y paladio sobre carbono al 10 % (500 mg) en etanol (150 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 12 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 9-hidroxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (13,6 g) como un sólido de color amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



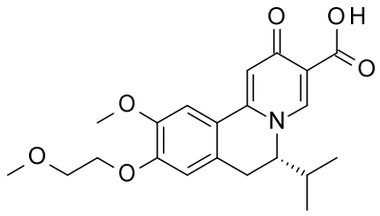
A una solución de 9-hidroxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (12,5 g, 35 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió carbonato de potasio (9,6 g, 70 mmol) y 1-bromo-2-metoxi-etano (14,6 g, 105 mmol, Sinopharm Chemical). La mezcla resultante se calentó a 90 ºC durante 6 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante de color pardo oscuro se vertió en agua (300 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (300 ml × 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron a presión reducida para dar 6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (13 g), que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

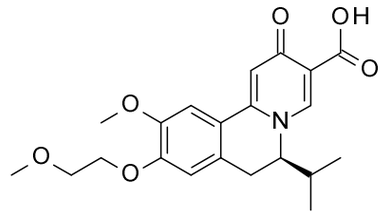
Etapa 5: Preparación de ácido 6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (13 g, 31,5 mmol) en THF (150 ml) y etanol (30 ml) se le añadió solución acuosa de LiOH 2,0 M (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h, y después se acidificó a pH=1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (200 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un sólido de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice para dar ácido 6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (4,35 g).

Etapa 6: Preparación de ácido (+)-6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico





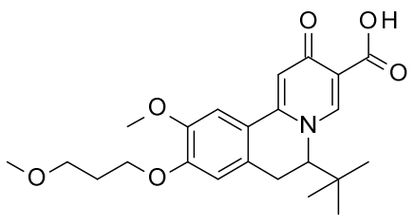
La separación del ácido 6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico.

Ejemplo 129: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 16.03 (s, 1H), 8,45-8,50 (s, 1H), 7,18-7,20 (s, 1H), 7,06-7,11 (s, 1H), 6,79-6,84 (s, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,88-3,91 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,05-3,13 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 0,96 (d, 3H), 0,81-0,88 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 388. $[\alpha]_D^{20}$ = +78,0° (0,100 %, CH_3CN).

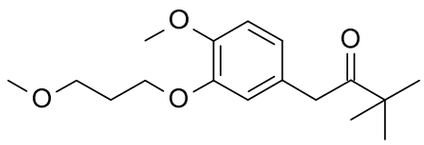
Ejemplo 130: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 16.03 (s, 1H), 8,45-8,50 (s, 1H), 7,18-7,20 (s, 1H), 7,06-7,11 (s, 1H), 6,79-6,84 (s, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,88-

3,91 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,05-3,13 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 0,96 (d, 3H), 0,81-0,88 (d, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 388.

Ejemplo 131: ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

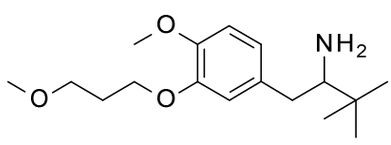


Etapa 1: Preparación de 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3,3-dimetil-butan-2-ona



A una solución de 4-bromo-1-metoxi-2-(3-metoxipropoxi)benceno (27,5 g, 0,1 mol) en THF (300 ml) se le añadió 3,3-dimetil-2-butanona (30 g, 0,3 mol), $Pd_2(dba)_3$ (1,37 g, 1,5 mmol), Xantphos (1,74 g, 3,0 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (31,7 g, 0,33 mol). La mezcla resultante se agitó durante 8 h a 60 ºC en atmósfera de argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró con succión, la torta de filtro se vertió en agua y se acidificó a pH=3 con ácido clorhídrico 2 M. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (400 ml × 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3,3-dimetil-butan-2-ona (23 g) como un aceite de color amarillo.

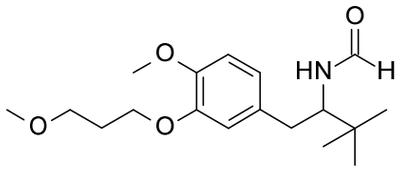
Etapa 2: Preparación de 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3,3-dimetil-butan-2-amina



A una solución de 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3,3-dimetil-butan-2-ona (23 g, 78 mmol) en metanol (230 ml) se le añadió acetato de amonio (90 g, 1,17 mol) y $NaBH_3CN$ (9,8 g, 156 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y solución acuosa de NaOH 2,0 M (150 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y después se extrajo con acetato de etilo (450 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml x 2) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 1-[4-metoxi-3-(3-

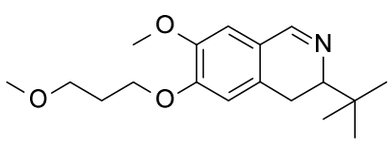
metoxipropoxi)fenil]-3,3-dimetil-butan-2-amina (20 g) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de *N*-[1-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2,2-dimetil-propil]formamida



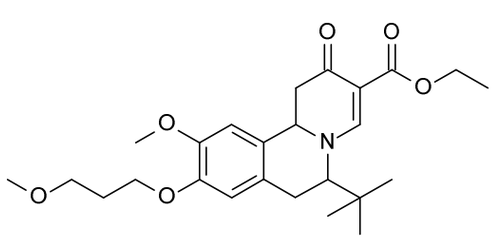
Una mezcla de 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3,3-dimetil-butan-2-amina (20 g, 67,8 mmol) y ácido fórmico (9,3 g, 203 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se sometió a reflujo durante 12 h y después se concentró a presión reducida para dar un aceite de color rojo, que se disolvió en acetato de etilo (300 ml). La solución se lavó con agua (100 ml × 2) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar *N*-[1-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2,2-dimetil-propil]formamida (20,6 g).

Etapa 4: Preparación de 3-*terc*-butil-7-metoxi-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución de *N*-[1-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2,2-dimetil-propil]formamida (20,6 g, 62 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió $POCl_3$ (14,2 g, 93 mol) gota a gota a 0-5 ºC. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa de la mezcla se ajustó aproximadamente a pH=11 con amoniaco agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2), y las capas orgánicas se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 3-*terc*-butil-7-metoxi-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (18 g).

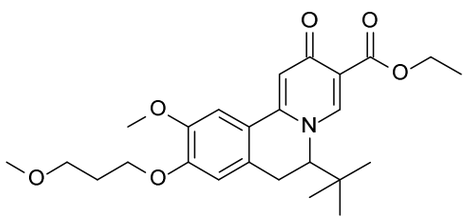
Etapa 5: Preparación de 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 3-*terc*-butil-7-metoxi-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (18 g, 60 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (33,5 g, 180 mmol) en etanol

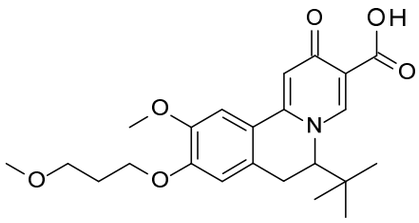
(200 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (26,7 g) como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 6: Preparación de 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (26,7 g, 60 mmol, de la Etapa 5) y p-cloranilo (11 g, 45 mmol) en DME (85 ml) se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y se secó al vacío para dar 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color amarillo (15,5 g).

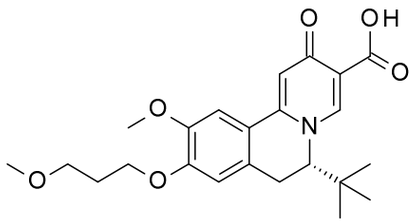
Etapa 7: Preparación de ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

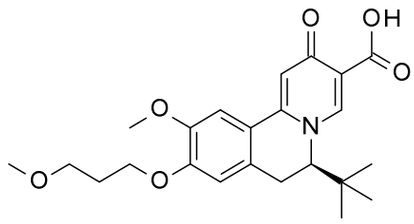


A una solución de 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (15,5 g, 35 mmol) en THF (150 ml) y metanol (30 ml) se le añadió solución acuosa de LiOH 2,0 M (70 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó durante 4 h, y después se acidificó a pH=1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (200 ml × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un sólido de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (8,5 g) como un sólido de color blanquecino. RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 15.97-16.02 (s, 1H), 8,37-8,53 (s, 1H), 7,14-7,17 (s, 1H), 7,06-7,09 (s, 1H), 6,74-6,78 (s, 1H), 4,15-4,24 (m, 2H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,92-

3,96 (s, 3H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,37-3,40 (s, 3H), 3,15-3,23 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 2H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 416.

Ejemplo 132 y 133: ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



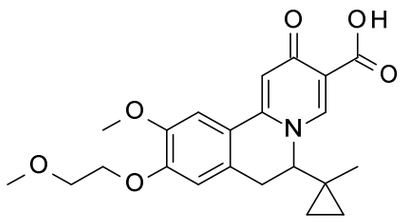


La separación de ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico.

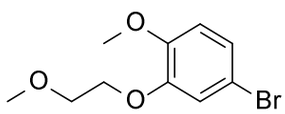
Ejemplo 132: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 15.98-16.05 (s, 1H), 8,48-8,51 (s, 1H), 7,14-7,17 (s, 1H), 7,06-7,10 (s, 1H), 6,75-6,79 (s, 1H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,04-4,08 (m, 1H), 3,92-3,95 (s, 3H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,15-3,23 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 2H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 416. $[\alpha]_D^{20}$ = +98,2° (0,110 %, CH_3CN).

Ejemplo 133: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 15.98-16.05 (s, 1H), 8,48-8,51 (s, 1H), 7,14-7,17 (s, 1H), 7,06-7,10 (s, 1H), 6,75-6,79 (s, 1H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,04-4,08 (m, 1H), 3,92-3,95 (s, 3H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,15-3,23 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 2H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 416.

Ejemplo 134: ácido 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

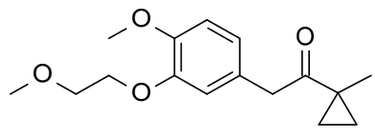


Etapa 1: Preparación de 4-bromo-1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)benceno



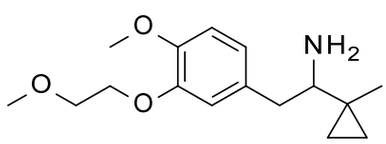
A una solución de 5-bromo-2-metoxilfenol (50 g, 0,25 mol, Accela) en DMF (200 ml) se le añadió carbonato de potasio (70 g, 0,5 mol) y 1-bromo-2-metoxi-etano (42 g, 0,3 mol, Sinopharm Chemical). La mezcla resultante se calentó a 90 ºC durante 8 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (500 ml) y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (400 ml × 2). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 4-bromo-1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)benceno (45 g) como un sólido de color blanco, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 2-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanona



A una solución de 4-bromo-1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)benceno (21,4 g, 82 mmol) en THF (300 ml) se le añadió 1-(1-metilciclopropil)etanona (16 g, 164 mmol, TCI), $Pd_2(dba)_3$ (1,13 g, 1,23 mmol), Xantphos (1,42 g, 2,46 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (26,0 g, 270 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 8 h a 60 ºC en atmósfera de argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró con succión, la torta de filtro se vertió en agua y se acidificó a pH=3 con ácido clorhídrico 2 M. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (400 ml × 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 2-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanona (25 g) como un aceite de color amarillo.

Etapa 3: Preparación de 2-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanamina

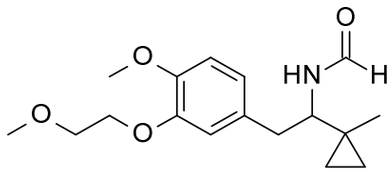


A una solución de 2-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanona (25 g, 82 mmol) en metanol (250 ml) se le añadió acetato de amonio (104 g, 1,35 mol) y $NaBH_3CN$ (10,3 g, 164 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente.

La reacción se inactivó con agua, y a la mezcla resultante se le añadió solución acuosa de NaOH 2,0 M (200 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y después se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml x 2) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 2-[4-

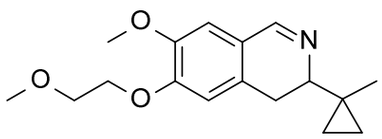
metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanamina (21 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de *N*-[2-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etil]formamida



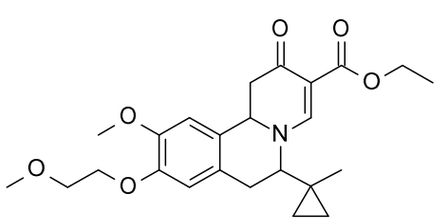
Una mezcla de 2-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanamina (21 g, 75 mmol) y ácido fórmico (10,35 g, 225 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se sometió a reflujo durante 12 h y después se concentró a presión reducida para dar un aceite de color rojo, que se disolvió en acetato de etilo (300 ml). La solución se lavó con agua (100 ml × 2) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar *N*-[2-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etil]formamida. (23 g)

Etapa 5: Preparación de 7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-3-(1-metilciclopropil)-3,4-dihidroisoquinolina



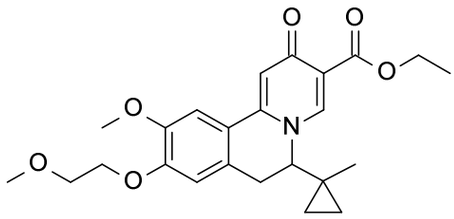
A una solución de *N*-[2-[4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etil]formamida (23,0 g, 75 mmol) en acetonitrilo (165 ml) se le añadió $POCl_{165}$ (17,5 g, 112,5 mol) a 0-5 ºC. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró para retirar el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa de la mezcla se ajustó a pH de aproximadamente 11 con amoniaco agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 2), y las capas orgánicas se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-3-(1-metilciclopropil)-3,4-dihidroisoquinolina (20 g).

Etapa 6: Preparación de 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



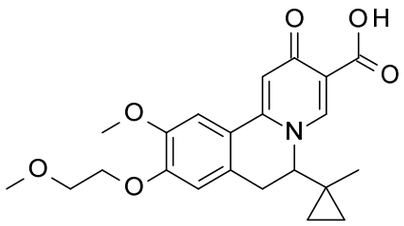
Una mezcla de 7-metoxi-6-(2-metoxietoxi)-3-(1-metilciclopropil)-3,4-dihidroisoquinolina (20 g, 70 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (39 g, 210 mmol, Sinopharm Chemical) en etanol (200 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (30 g) como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 7: Preparación de 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (30 g, 70 mmol) de la Etapa 6 y p-cloranilo (13 g, 52,5 mmol) en DME (100 ml) se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y se secó al vacío para dar 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (25,6 g).

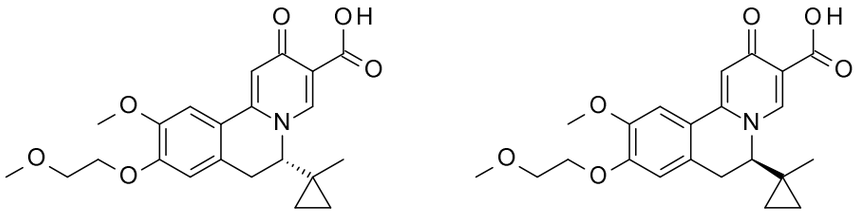
Etapa 8: Preparación de ácido 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (25,6 g, 60 mmol) en THF (200 ml) y metanol (40 ml) se le añadió solución acuosa de LiOH 2,0 M (105 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó durante 4 h, y después se acidificó a pH=1-2 con ácido clorhídrico 2M, se extrajo con DCM (250 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un sólido de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar ácido 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-

dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (9,5 g). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 15.99-16.09 (s, 1H), 8,72-8,77 (s, 1H), 7,15-7,21 (s, 1H), 7,07-7,13 (s, 1H), 6,77-6,85 (s, 1H), 4,22-4,32 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,81-3,88 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,30-3,39 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 1H), 0,84 (s, 3H), 0,75-0,81 (m, 1H), 0,63-0,70 (m, 1H), 0,52-0,61 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 400

Ejemplo 135 y 136: ácido (+)-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

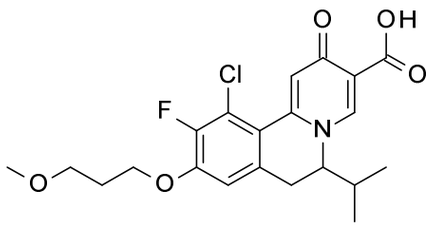


La separación de ácido 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico.

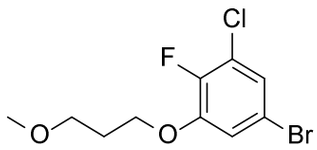
Ejemplo 135: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 16.07-16.01 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,16-7,19 (s, 1H), 7,08-7,13 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,23-4,30 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,82-3,87 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 1H), 0,83-0,86 (m, 3H), 0,74-0,81 (m, 1H), 0,64-0,70 (m, 1H), 0,52-0,59 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 400. $[\alpha]_D^{20}$ = +72,0° (0,100 %, CH_3CN).

Ejemplo 136: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 16.07-16.01 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,16-7,19 (s, 1H), 7,08-7,13 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,23-4,30 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,82-3,87 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 1H), 0,83-0,86 (m, 3H), 0,74-0,81 (m, 1H), 0,64-0,70 (m, 1H), 0,52-0,59 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 400.

Ejemplo 137: ácido 11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

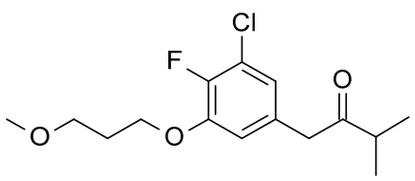


Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1-cloro-2-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)benceno



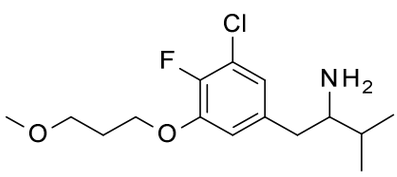
A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenol (5 g, 22,5 mmol, TCI) en DMF (25 ml) se le añadió carbonato de potasio (6,2 g, 45 mmol) y 1-bromo-3-metoxi-propano (42 g, 27 mmol, Accela). La mezcla resultante se calentó a 90 ºC durante 5 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (200 ml) y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 2). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 5-bromo-1-cloro-2-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)benceno (5,6 g) como un aceite de color rojo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 1-[3-cloro-4-fluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona



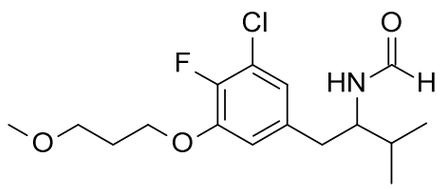
A una solución de 5-bromo-1-cloro-2-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)benceno (5,6 g, 19 mmol) en THF (300 ml) se le añadió 3-metilbutan-2-ona (4,9 g, 57 mmol, Accela), $Pd_2(dba)_3$ (260 mg, 0,285 mmol), Xantphos (330 mg, 0,57 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (6 g, 62,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 8 h a 60 ºC en atmósfera de argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró con succión. La torta de filtro se vertió en agua y la mezcla resultante se acidificó a pH=3 con ácido clorhídrico 2 M, después se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 1-[3-cloro-4-fluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (6 g) como un aceite de color amarillo.

Etapa 3: Preparación de 1-[3-cloro-4-fluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina



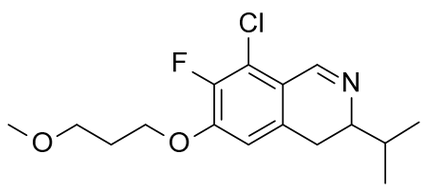
A una solución de 1-[3-cloro-4-fluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (6 g, 20 mmol) en metanol (90 ml) se le añadió acetato de amonio (23,1 g, 0,3 mol) y $NaBH_3CN$ (2,5 g, 40 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y a la mezcla resultante se le añadió solución acuosa de NaOH 2,0 M (200 ml). La mezcla se agitó durante 2 h, y después se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 1-[3-cloro-4-fluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina (4.5 g) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-[[3-cloro-4-fluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida



Una mezcla de 1-[3-cloro-4-fluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina (4,5 g, 15 mmol) y ácido fórmico (2 g, 45 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se sometió a reflujo durante 12 h y después se concentró a presión reducida para dar un aceite de color rojo, que se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La solución orgánica se lavó con agua (50 ml × 2) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar *N*-[1-[[3-cloro-4-fluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida. (4,5 g)

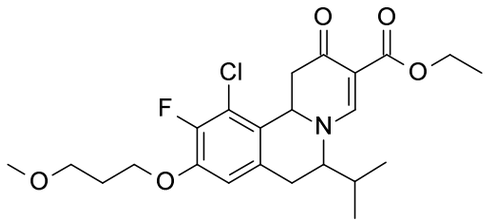
Etapa 5: Preparación de 8-cloro-7-fluoro-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución de *N*-[1-[[3-cloro-4-fluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida (4,5 g, 13,6 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió $POCl_3$ (4,2 g, 27,2 mmol) a 0-5 ºC y después la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró para retirar el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa de la mezcla se ajustó a pH de aproximadamente 11 con amoniaco agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2), y las capas orgánicas se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en

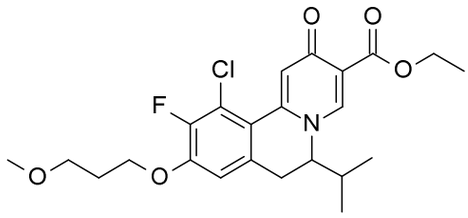
columna para dar 8-cloro-7-fluoro-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (2,5 g).

Etapa 6: Preparación de 11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



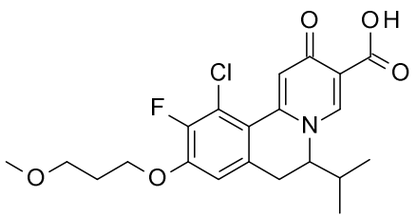
Una mezcla de 8-cloro-7-fluoro-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (2,5 g, 8 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (4,5 g, 24 mmol) en etanol (50 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (3,6 g) como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 7: Preparación de 11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



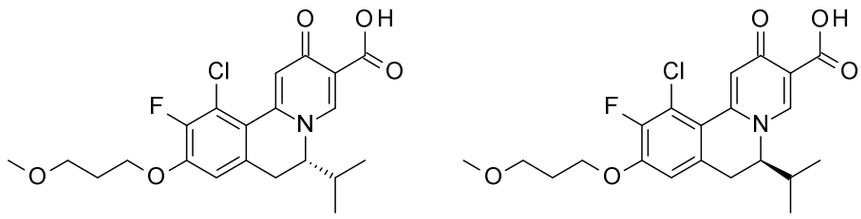
Una mezcla de 11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (3,6 g, 8 mmol) de la Etapa **6** y p-cloranilo (1,5 g, 6 mmol) en DME (35 ml) se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y se secó al vacío para dar 11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (1,0 g).

Etapa 8: Preparación de ácido 11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,2 mmol) en THF (25 ml) y metanol (5 ml) se le añadió solución acuosa de LiOH 2,0 M (5,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h, y después se acidificó a pH=1-2 con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (100 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un sólido de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar ácido 11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (0,8 g) como un sólido de color blanquecino. RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 15.83-15.90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,67-7,73 (s, 1H), 6,83-6,89 (s, 1H), 4,19-4,30 (m, 2H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,56-3,66 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,08-3,14 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 1H), 0,94 (dd, 6H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 424

Ejemplo 138 y 139: ácido (+)-11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

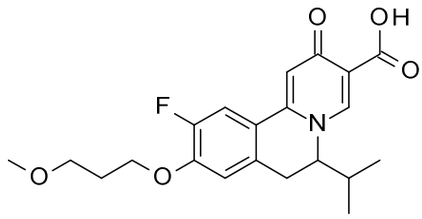


La separación de ácido 11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico.

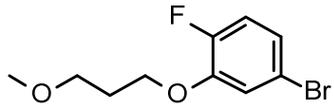
Ejemplo 138: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 15.86-15.90 (s, 1H), 8,49-8,53 (s, 1H), 7,68-7,71 (s, 1H), 6,83-6,89 (s, 1H), 4,19-4,30 (m, 2H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,08-3,14 (m, 1H), 2,12-2,19 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 1H), 0,94 (dd, 6H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 424. $[\alpha]_D^{20}$ = +135,7° (0,115 %, CH_3CN).

Ejemplo 139: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 15.86-15.90 (s, 1H), 8,49-8,53 (s, 1H), 7,68-7,71 (s, 1H), 6,83-6,89 (s, 1H), 4,19-4,30 (m, 2H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,08-3,14 (m, 1H), 2,12-2,19 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 1H), 0,94 (dd, 6H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 424

Ejemplo 140: ácido 10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

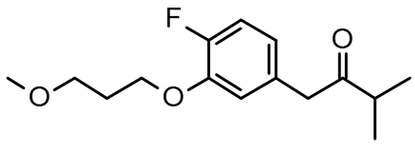


Etapa 1: Preparación de 4-bromo-1-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)benceno



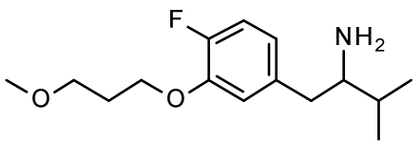
A una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-fenol (90 g, 471 mmol) en acetonitrilo (1 l) se le añadió 1-bromo-3-metoxi-propano (93,7 g, 613 mmol) y Cs_2CO_3 (307 g, 942 mmol). Después de calentarse a 80 ºC durante 12 h, se filtró la mezcla. El filtrado se concentró para dar un aceite incoloro, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar 4-bromo-1-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)benceno (123 g).

Etapa 2: Preparación de 1-[4-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona



A una mezcla de 4-bromo-1-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)benceno (41 g, 155 mmol) en THF (500 ml) se le añadió 3-metilbutan-2-ona (17,5 g, 202 mmol), *t*-BuONa (27,0 g, 280 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11,4 g, 12,5 mmol) y Xantphos (3,61 g, 6,23 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 12 h. La reacción se llevó a cabo a la misma escala dos veces adicionales. Los tres lotes se combinaron y filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se repartió entre H_2O y DCM. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar un aceite de color pardo, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-[4-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona en bruto (115 g) como un aceite de color amarillo claro.

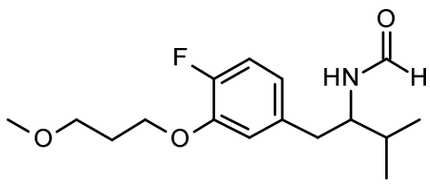
Etapa 3: Preparación de 1-[4-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina



A una mezcla de 1-[4-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (46,7 g, 174 mmol) en MeOH (500 ml) se le añadió NH_4OAc (93,9 g, 1,22 mol) a ta. Después

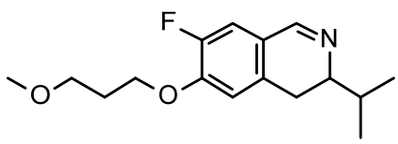
la mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se añadió a la solución enfriada $NaBH_3CN$ (14,2 g, 226 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. La reacción se llevó a cabo de nuevo con el mismo procedimiento con 1-[4-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (69,6 g, 259 mmol), MeOH (700 ml), NH_4OAc (140 g, 1,82 mol) y $NaBH_3CN$ (21,2 g, 337 mmol). Después los dos lotes de mezclas se combinaron y concentraron. El residuo se diluyó con H_2O (200 ml), la mezcla resultante se extrajo con DCM (500 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-[4-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina (70 g) como un sólido de color blanco.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-[[4-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida



A una mezcla de 1-[4-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina (70 g, 260 mmol) en dioxano (700 ml) se le añadió ácido fórmico (47,8 g, 1,04 mol) a ta. La mezcla se sometió a reflujo durante 12 h, después se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar *N*-[1-[[4-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida (55 g) como un aceite de color amarillo claro.

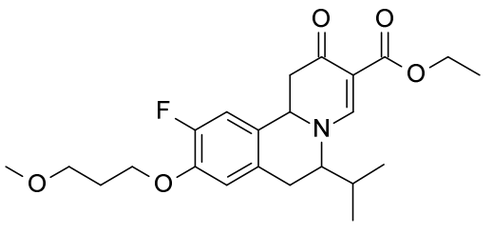
Etapa 5: Preparación de 7-fluoro-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina



A una mezcla de *N*-[1-[[4-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida (55 g, 185 mmol) en DCM seco (600 ml) se le añadió $POCl_3$ (41,02 g, 268 mmol) gota a gota a 0 ºC. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla se vertió en una solución de hidróxido de amonio (100 ml) en H_2O (300 ml). La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h y se extrajo con DCM (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 7-fluoro-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina

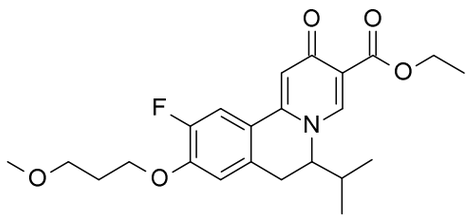
(20,2 g) como un aceite de color amarillo claro.

Etapa 6: Preparación de 10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



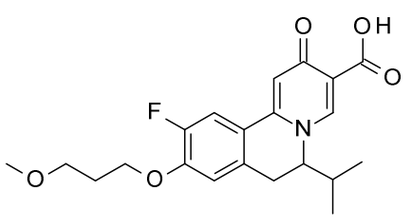
Una mezcla de 7-fluoro-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (5,6 g, 20 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (11,2 g, 60 mmol) en etanol (100 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar 10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (8,4 g) como un aceite de color pardo oscuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 7: Preparación de 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (8,4 g, 20 mmol) y *p*-cloranilo (3,7 g, 15 mmol) en DME (50 ml) se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró con succión. La torta de filtro se lavó con DME frío y se secó al vacío para dar 10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (7,5 g).

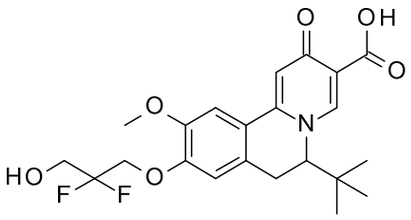
Etapa 8: Preparación de ácido 10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



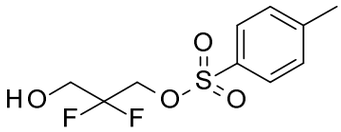
A una solución de 10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (7,5 g, 18 mmol) en THF (75 ml) y metanol (15 ml) se le añadió solución acuosa de LiOH 2,0 M (45 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h, y después se acidificó a pH=1-2

con ácido clorhídrico 2M. Se extrajo la mezcla con DCM (250 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un sólido de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar ácido 10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (2,5 g). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 15.89-15.98 (s, 1H), 8,46-8,51 (s, 1H), 7,44-7,50 (s, 1H), 6,97-7,04 (s, 1H), 6,86-6,93 (s, 1H), 4,18-4,28 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 1H), 3,57-3,66 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,34-3,37 (m, 1H), 3,09-3,17 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 1H), 0,94-1,01 (m, 3H), 0,82-0,88 (m, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 390.

Ejemplo 141: ácido 6-*terc*-butil-9-(2,2-difluoro-3-hidroxi-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

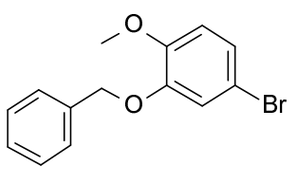


Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (2,2-difluoro-3-hidroxi-propilo)



A una solución de 2,2-difluoropropano-1,3-diol (1,1 g, 10 mmol, PharmaBlock) en DCM (30 ml) se le añadió trietilamina (5 g, 50 mmol) y cloruro de 4-toluenosulfonilo (1,14 g, 6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se le añadió agua, y después se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar (2,2-difluoro-3-hidroxi-propil) 4-metilbencenosulfonato en bruto (1,2 g) como un aceite de color amarillo.

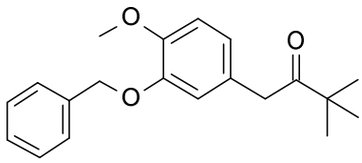
Etapa 2: Preparación de 2-benciloxi-4-bromo-1-metoxi-benceno



A una mezcla de 5-bromo-2-metoxi-fenol (150 g, 739 mmol) en acetona (1,5 l) se le añadió K_2CO_3 (153 g, 1,11 mol) y bromometilbenceno (152 g, 887 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetona. El

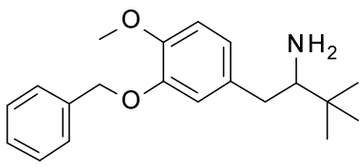
filtrado se concentró. El residuo se lavó con éter de petróleo para dar 2-benciloxi-4-bromo-1-metoxi-benceno (170 g) como un sólido de color blanco.

Etapa 3: Preparación de 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-butan-2-ona



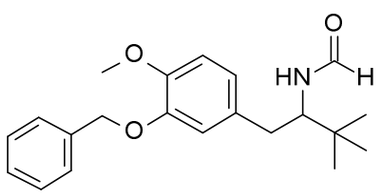
Una mezcla de 2-benciloxi-4-bromo-1-metoxi-benceno (140 g, 478 mmol), 3,3-dimetilbutan-2-ona (144 g, 1,43 mol), *t*-BuONa (151 g, 1,58 mol), Xantphos (27,6 g, 47,8 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (21,9 g, 23,9 mmol) en dioxano (2 l) se calentó a 100 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-butan-2-ona (110 g) como un aceite de color amarillo.

Etapa 4: Preparación de 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-butan-2-amina



A una solución de 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-butan-2-ona (105 g, 112 mmol) en MeOH (350 ml) se le añadió NH_4OAc (86,4 g, 1,12 mol) a 15 ºC. Después de agitar la mezcla durante 1 h, Se añadió $NaBH_3CN$ (10,6 g, 168 mmol) a la mezcla a 0 ºC. Después la mezcla resultante se agitó a 40 ºC durante 48 h y después se concentró. El residuo se diluyó con H_2O (300 ml), y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (1 l × 2). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-butan-2-amina (95 g) como un aceite de color amarillo.

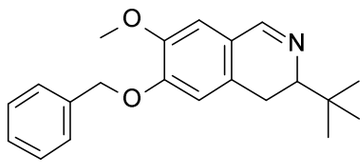
Etapa 5: Preparación de *N*-[1-[(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)metil]-2,2-dimetil-propil]formamida



A una mezcla de 1-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-butan-2-amina (95 g, 303 mmol) en dioxano (1 l) se le añadió ácido fórmico (97,7 g, 2,12 mol) a 15 ºC. Después la mezcla se calentó a 120 ºC durante 24 h y después se concentró. El

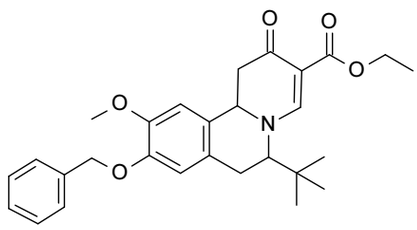
residuo se disolvió en EtOAc (1 l), y después se lavó la solución orgánica con H_2O (500 ml) y salmuera (500 ml × 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar *N*-[1-[(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)metil]-2,2-dimetil-propil]formamida (55 g) como un aceite de color amarillo.

Etapa 6: Preparación de 6-benciloxi-3-*terc*-butil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina



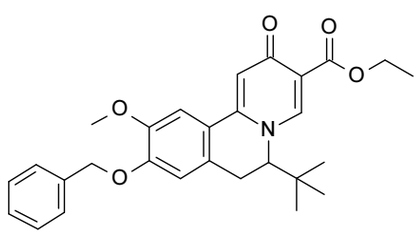
A una solución de *N*-[1-[(3-benciloxi-4-metoxi-fenil)metil]-2,2-dimetil-propil]formamida (55 g, 161 mmol) en DCM (500 ml) se le añadió $POCl_3$ (54,54 g, 356 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a 40 ºC durante 12 h. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se basificó con amoniaco agua y se extrajo con DCM (1 l). La capa orgánica se concentró para dar 6-benciloxi-3-*terc*-butil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (50 g) como un sólido de color amarillo.

Etapa 7: Preparación de 9-benciloxi-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



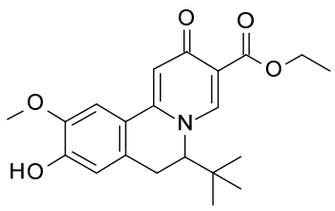
Una solución de 6-benciloxi-3-*terc*-butil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (18 g, 55,7 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (36 g, 195 mmol) en EtOH (150 ml) se calentó a 100 ºC durante 48 h. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se concentró para dar 9-benciloxi-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 8: Preparación de 9-benciloxi-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



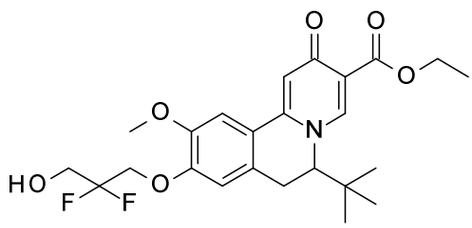
A una solución de 9-benciloxi-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (77 g, 166 mmol) en DME (700 ml) se le añadió *p*-cloranilo (34,7 g, 141 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 3 h. Después de enfriarse hasta ta, se filtró la mezcla. La torta de filtro se lavó con DME frío y se secó *al vacío* para dar 9-benciloxi-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (24 g) como un sólido de color amarillo.

Etapa 9: Preparación de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 9-benciloxi-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (22 g, 47,7 mmol) y Pd/C (3 g) en EtOH (250 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (206,842 kPa (30 psi)) a 30 ºC durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de disolvente de PE/EA=1/1 (60 ml), se secó a presión reducida para dar 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (16,4 g) como un sólido de color amarillo.

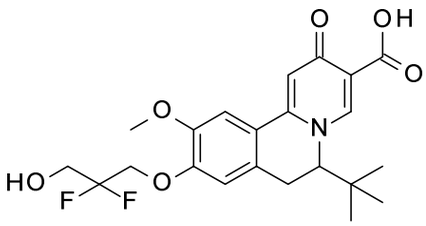
Etapa 10: Preparación de 6-*terc*-butil-9-(2,2-difluoro-3-hidroxi-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (250 mg, 0,67 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (185 mg, 1,34 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (2,2-difluoro-3-hidroxi-propilo) (180 mg, 0,67 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 ºC durante 3 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de color pardo oscuro se vertió en agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (75 ml × 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se secaron a presión reducida para dar 6-*terc*-butil-9-(2,2-difluoro-3-hidroxi-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-

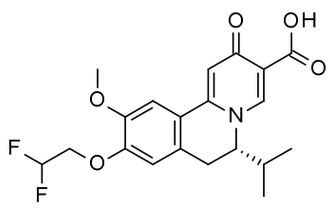
dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (230 mg), que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

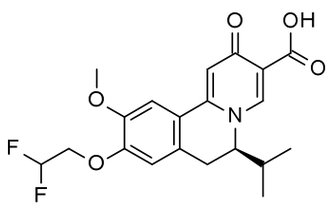
Etapa 11: Preparación de ácido 6-*terc*-butil-9-(2,2-difluoro-3-hidroxi-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



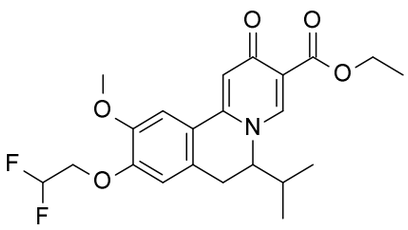
A una solución de 6-*terc*-butil-9-(2,2-difluoro-3-hidroxi-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (220 mg, 0,50 mmol) en THF (10 ml) y etanol (2 ml) se le añadió solución acuosa de LiOH 2,0 M (1,25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h, y después se acidificó a pH=1-2 con ácido clorhídrico 2M. La mezcla resultante se extrajo con DCM (30 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un sólido de color amarillo, que se purificó mediante HPLC-prep para dar ácido 6-*terc*-butil-9-(2,2-difluoro-3-hidroxi-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (3 mg). RMN^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 8.68-8-73 (s, 1H), 7,44-7,49 (s, 1H), 7,27-7,34 (s, 1H), 7,05-7,14 (s, 1H), 4,31-4,53 (m, 2H), 4,04-4,15 (m, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 0,85 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 438.

Ejemplo 142 y 143: ácido (+)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico





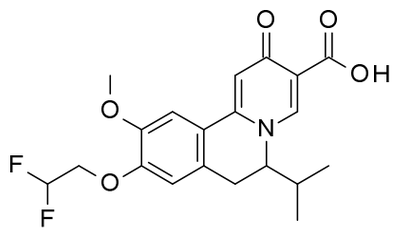
Etapa 1: Preparación de 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 9-hidroxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (7,0 g, 20,0 mmol) en DMF (70 ml) se

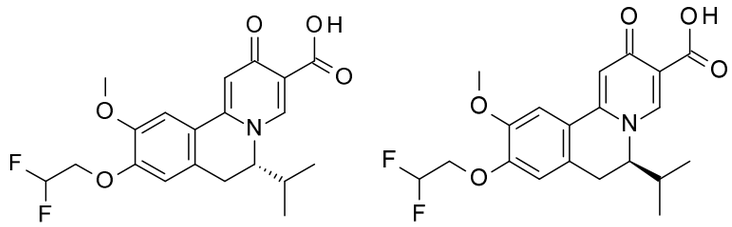
le añadió 2-bromo-1,1-difluoro-etano (14,5 g, 100,0 mmol) y K_2CO_3 (5,5 g, 40,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 80 ºC, y después se filtró. El filtrado se concentró para dar 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de ácido 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (Etapa 1) en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 80 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (2,52 g, 60,0 mmol). La mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se filtró y se secó la torta de filtro al vacío para dar ácido 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico.

Etapa 3: Preparación de ácido (+)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

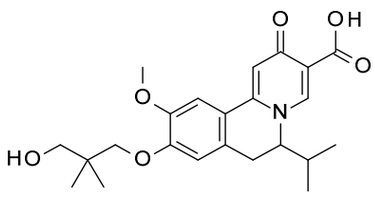


La separación de ácido 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (755,0 mg) y ácido (-)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (750,0 mg).

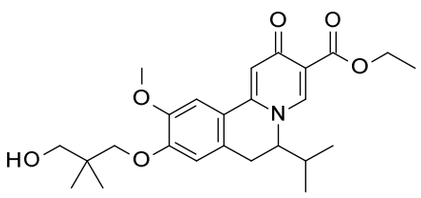
Ejemplo 142: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,26-6,64 (m, 1H), 4,28-4,53 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,27-3,32 (m, 1H), 3,08-3,19 (m, 1H), 1,62 (td, 9,66 Hz, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 394. $[\alpha]_D^{20}$ = +100,0° (0,070%, CH_3CN).

Ejemplo 143: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,26-6,64 (m, 1H), 4,28-4,53 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,27-3,32 (m, 1H), 3,08-3,19 (m, 1H), 1,62 (td, 9,66 Hz, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,71 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 394.

Ejemplo 144: ácido 9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

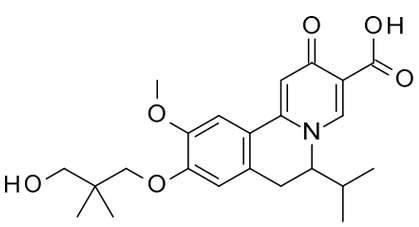


Etapa 1: Preparación de 9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 9-hidroxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,84 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 3-bromo-2,2-dimetil-propan-1-ol (420,8 mg, 2,52 mmol) y K_2CO_3 (231,8 mg, 1,68 mmol). La reacción se calentó a 120 ºC durante 36 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

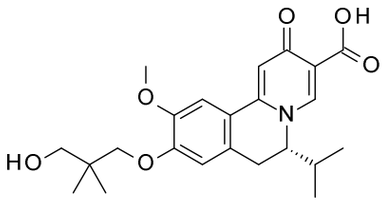
Etapa 2: Preparación de ácido 9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

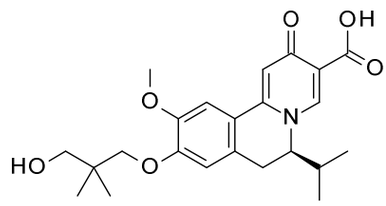


A una solución de 9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (Etapa 1) en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 12 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (317,5 mg, 7,56 mmol). La mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y la mezcla acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó

mediante HPLC preparativa para dar ácido 9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (42 mg). RMN^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 8.80 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,25-4,44 (m, 1H), 3,74-4,01 (m, 5H), 3,46-3,56 (m, 2H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,19-3,29 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,06 (s, 6H), 1,00 (d, 3H), 0,82 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 416.

Ejemplo 145 y 146: ácido (+)-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



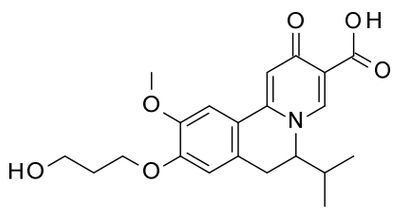


La separación de ácido 9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (7,5 mg) y ácido (-)-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (12,8 mg).

Ejemplo 145: RMN^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8.80 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,25-4,44 (m, 1H), 3,74-4,01 (m, 5H), 3,46-3,56 (m, 2H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,19-3,29 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,06 (s, 6H), 1,00 (d, 3H), 0,82 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 416. $[\alpha]_D^{20}$ = +47,3° (0,055%, CH_3CN).

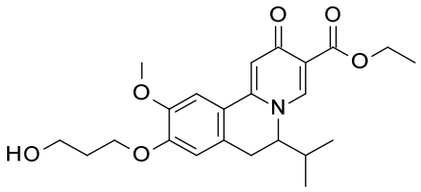
Ejemplo 146: RMN^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8.80 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,25-4,44 (m, 1H), 3,74-4,01 (m, 5H), 3,46-3,56 (m, 2H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,19-3,29 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,06 (s, 6H), 1,00 (d, 3H), 0,82 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 416.

Ejemplo 147: ácido 9-(3-hidroxipropoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



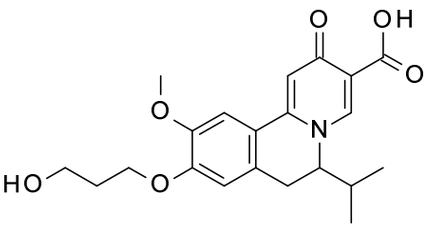
Etapa 1: Preparación de 9-(3-hidroxipropoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-

dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



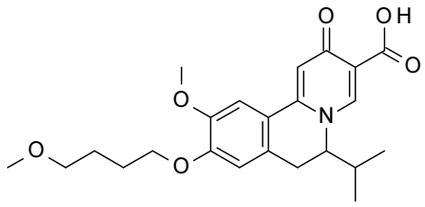
A una solución de 9-hidroxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,84 mmol) en DMF se le añadió 3-bromopropan-1-ol (350 mg, 2,52 mmol) y K_2CO_3 (231,8 mg, 1,68 mmol). La mezcla se calentó a 80 ºC durante 12 horas y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 9-(3-hidroxipropoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg).

Etapa 2: Preparación de ácido 9-(3-hidroxipropoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

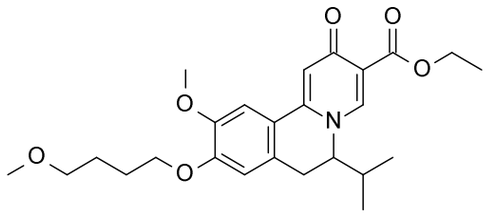


A una solución de 9-(3-hidroxipropoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,12 mmol) en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (15,2 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y la mezcla acuosa se acidificó mediante ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 9-(3-hidroxipropoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico. RMN^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 8.72 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,16-4,35 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,75-3,84 (m, 2H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 2H), 1,74-1,87 (m, 1H), 0,99 (d, 3H), 0,82 (d, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 388.

Ejemplo 148: ácido 6-isopropil-10-metoxi-9-(4-metoxibutoxi)-2-oxo-6, 7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

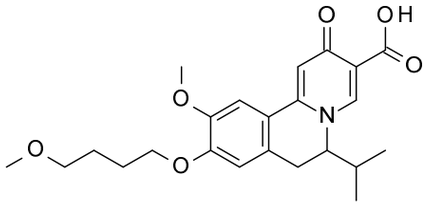


Etapa 1: Preparación de 6-isopropil-10-metoxi-9-(4-metoxibutoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



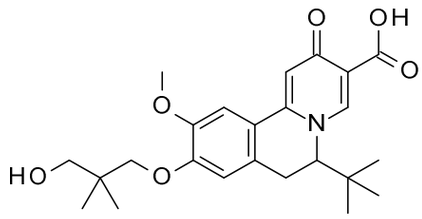
A una solución de 9-hidroxi-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,28 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 1-bromo-4-metoxi-butano (140,4 mg, 0,84 mmol) y K_2CO_3 (77,3 mg, 0,56 mmol). La mezcla se calentó a 100 ºC durante 3 horas y después se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de ácido 6-isopropil-10-metoxi-9-(4-metoxibutoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

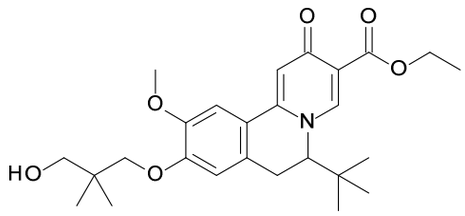


A una solución de 6-isopropil-10-metoxi-9-(4-metoxibutoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (35,3 mg, 0,84 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml). La solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se filtró. La torta de filtro se secó *al vacío* para dar ácido 6-isopropil-10-metoxi-9-(4-metoxibutoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (38,5 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.48 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,89-3,92 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,76-1,86 (m, 3H), 1,67-1,72 (m, 1H), 0,97 (d, 3H), 0,85 (d, 3H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 416.

Ejemplo 149: ácido 6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

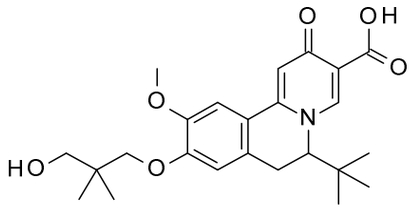


Etapa 1: Preparación de 6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,7 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 3-bromo-2,2-dimetil-propan-1-ol (1,4 g, 8,1 mmol) y K_2CO_3 (0,75 g, 5,4 mmol). La reacción se calentó a 120 ºC durante 24 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

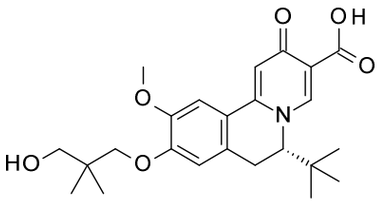
Etapa 2: Preparación de ácido 6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

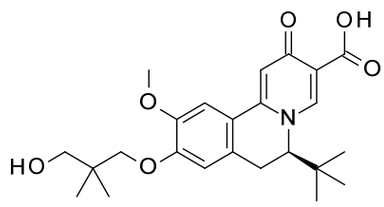


A una solución de 6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 12 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (340,2 mg, 8,1 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 ml), y la solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (480 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,04-4,09 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 5H), 3,59-3,63 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,16-3,24

(m, 1H), 1,06-1,17 (m, 6H), 0,85 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 430.

Ejemplo 150 y 151: ácido (+)-6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



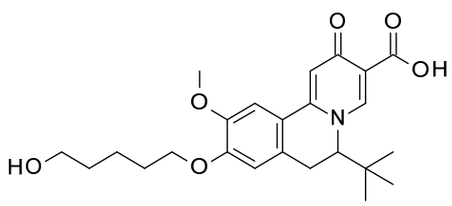


La separación de ácido 6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (116 mg) y ácido (-)-6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (120 mg).

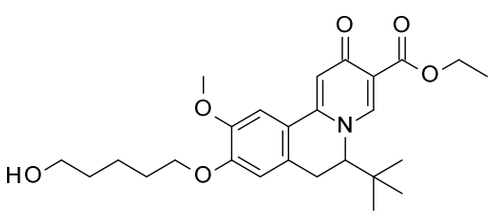
Ejemplo 150: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,04-4,09 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 5H), 3,59-3,63 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,16-3,24 (m, 1H), 1,06-1,17 (m, 6H), 0,85 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 430. $[\alpha]_D^{20}$ = +55,0 °(0,080 %, CH_3CN).

Ejemplo 151: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,04-4,09 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 5H), 3,59-3,63 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,16-3,24 (m, 1H), 1,06-1,17 (m, 6H), 0,85 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 430.

Ejemplo 152: ácido 6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

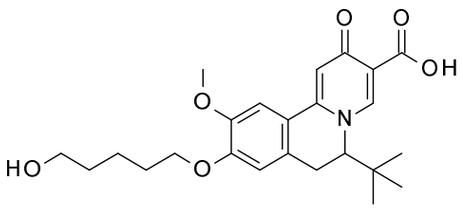


Etapa 1: Preparación de 6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



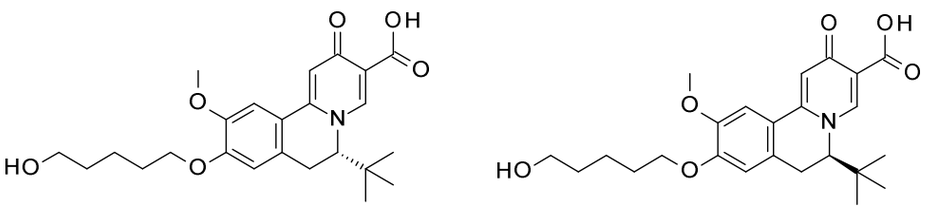
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 5-bromopentan-1-ol (135,4 mg, 0,81 mmol) y K_2CO_3 (74,5 mg, 0,54 mmol). La reacción se calentó a 120 ºC durante 3 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de ácido 6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6, 7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (34,0 mg, 0,81 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml), y después la solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (73,5 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,00-4,18 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 2H), 1,58-1,73 (m, 4H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 430.

Ejemplo 153 y 154: ácido (+)-6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

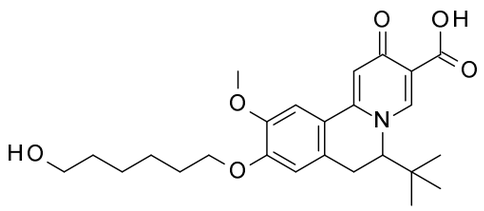


La separación de ácido 6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (26 mg) y ácido (-)-6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (26 mg).

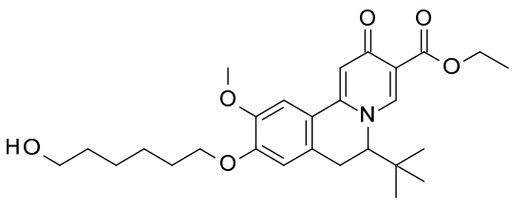
Ejemplo 153: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,00-4,18 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 2H), 1,58-1,73 (m, 4H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 430.

Ejemplo 154: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,00-4,18 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 2H), 1,58-1,73 (m, 4H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 430. $[\alpha]_D^{20}$= -80,000° (0,070%, CH_3CN).

Ejemplo 155: ácido 6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

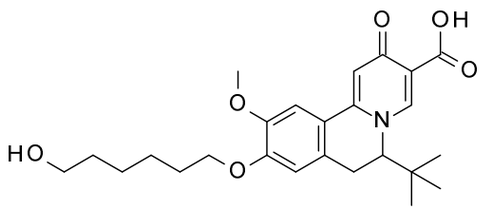


Etapa 1: Preparación de 6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 5-bromopentan-1-ol (146,7 mg, 0,81 mmol) y K_2CO_3 (74,5 mg, 0,54 mmol). La mezcla se calentó a 120 ºC durante 3 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6, 7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

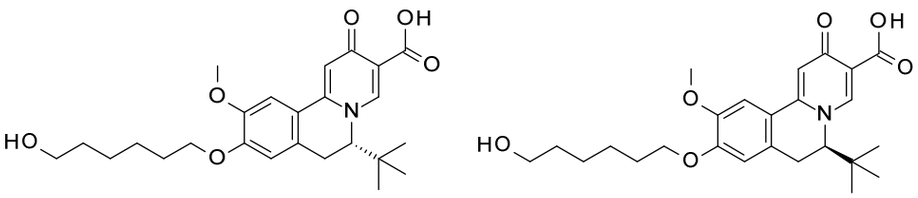
Etapa 2: Preparación de ácido 6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de

disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (34,0 mg, 0,81 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y la mezcla acuosa se acidificó mediante ácido clorhídrico 6 M, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (73 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,02-4,18 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,66-3,73 (m, 2H), 3,38-3,53 (m, 1H), 3,12-3,27 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,46-1,59 (m, 4H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 444.

Ejemplo 156 y 157: ácido (+)-6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

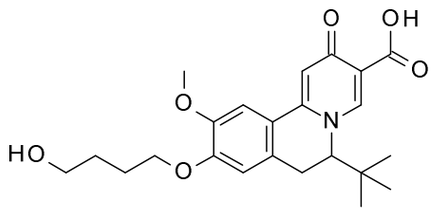


La separación de ácido 6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (29 mg) y ácido (-)-6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (26 mg).

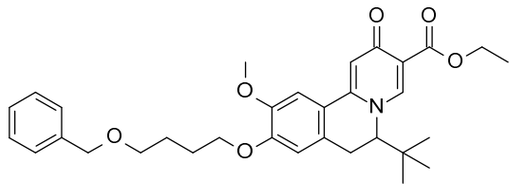
Ejemplo 156: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,02-4,18 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,66-3,73 (m, 2H), 3,38-3,53 (m, 1H), 3,12-3,27 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,46-1,59 (m, 4H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 444. $[\alpha]_D^{20}$= +52,381 °(0,084 %, CH_3CN).

Ejemplo 157: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,02-4,18 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,66-3,73 (m, 2H), 3,38-3,53 (m, 1H), 3,12-3,27 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,46-1,59 (m, 4H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 444.

Ejemplo 158: ácido 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibutoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

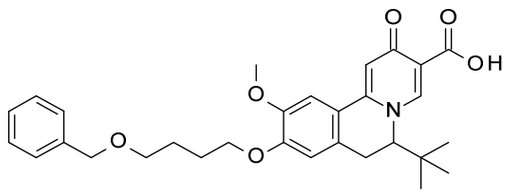


tapa 1: Preparación de 9-(4-benciloxibutoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



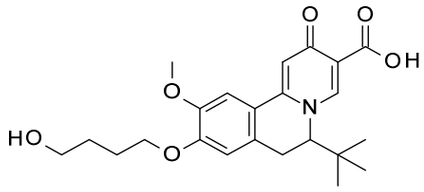
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 4-bromobutoximetilbenceno (92,8 mg, 0,41 mmol) y K_2CO_3 (74,5 mg, 0,54 mmol). La mezcla se calentó a 120 ºC durante 4 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 9-(4-benciloxibutoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de ácido 9-(4-benciloxibutoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



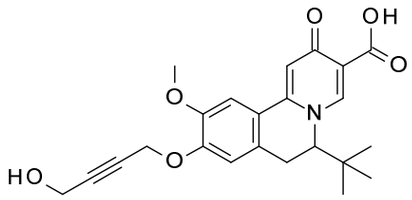
A una solución de 9-(4-benciloxibutoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (34,0 mg, 0,81 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 horas y después se acidificó mediante ácido clorhídrico 6 M, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar ácido 9-(4-benciloxibutoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico en bruto.

Etapa 3: Preparación de ácido 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibutoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

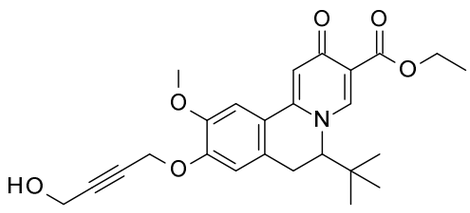


A una solución de ácido 9-(4-benciloxibutoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico en bruto (Etapa 2) en metanol se le añadió Pd/C (20 mg). La mezcla se agitó a ta durante 48 horas en atmósfera de hidrógeno. Después la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibutoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (7 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,11-4,20 (m, 2H), 4,01-4,06 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,73-3,83 (m, 2H), 3,39-3,51 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 1,93-2,14 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 416.

Ejemplo 159: ácido 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibut-2-inoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

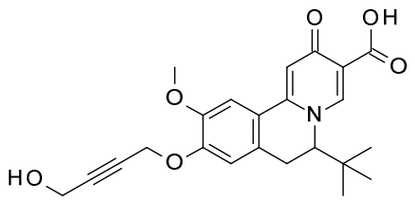


Etapa 1: Preparación de 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibut-2-inoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



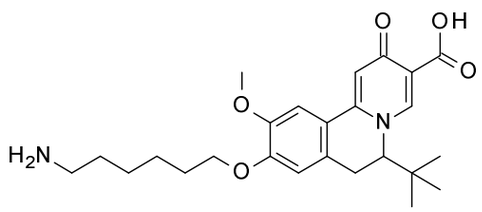
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 4-clorobut-2-in-1-ol (56,4 mg, 0,54 mmol) y K_2CO_3 (74,5 mg, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a 120 ºC durante 16 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibut-2-inoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Preparación de ácido 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibut-2-inoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

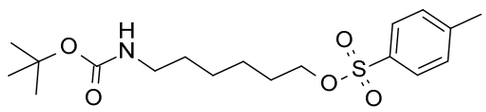


A una solución de 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibut-2-inoxi)-10-metoxi-2-oxo-6, 7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en la mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (34,0 mg, 0,81 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 horas, y después se acidificó mediante ácido clorhídrico 6 M, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para ácido dar 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibut-2-inoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (9 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,87-4,96 (m, 2H), 4,22-4,39 (m, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,46 (dd, 1H), 3,23 (d, 1H), 0,85 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 412.

Ejemplo 160: ácido 9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

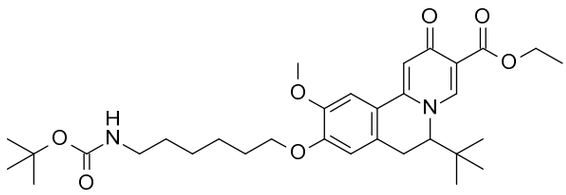


Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexilo



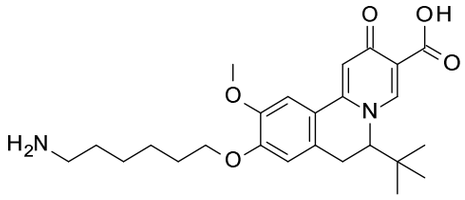
A una solución de *N*-(6-hidroxihexil)carbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 9,2 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió Et_3N (2,6 ml, 18,4 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó durante 20 minutos, después se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,75 g, 9,2 mmol) en porciones a la mezcla a 0 ºC. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 M, seguido de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 4-metilbencenosulfonato de 6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexilo.

Etapa 2: Preparación de 9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



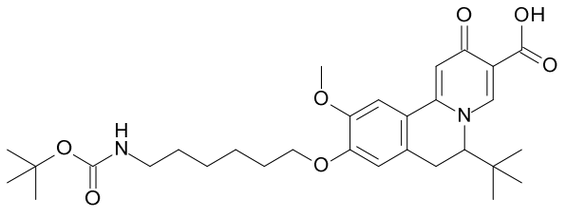
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexilo (130,4 mg, 0,35 mmol) y K_2CO_3 (74,5 mg, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a 120 ºC durante 5 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar 9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 3: Preparación de ácido 9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

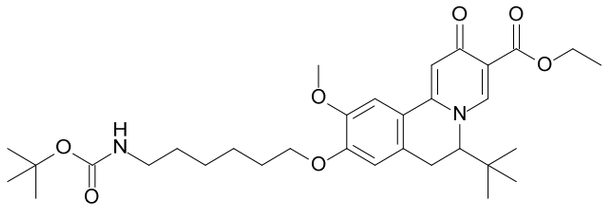


A una solución de 9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (34,0 mg, 0,81 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se acidificó mediante ácido clorhídrico 6 M. Después la mezcla se neutralizó con solución acuosa de $NaHCO_3$ a pH=7-8 y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (13 mg). RMN^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8.37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,22-4,29 (m, 1H), 3,99-4,14 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,06-3,17 (m, 1H), 2,82-2,93 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,42-1,60 (m, 4H), 0,82 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 443.

Ejemplo 161: ácido 9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

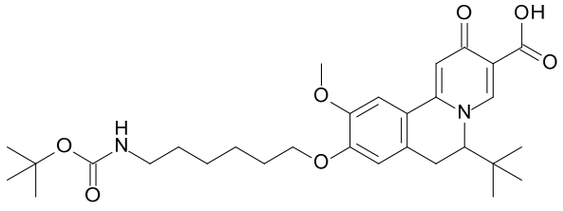


Etapa 1: Preparación de 9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



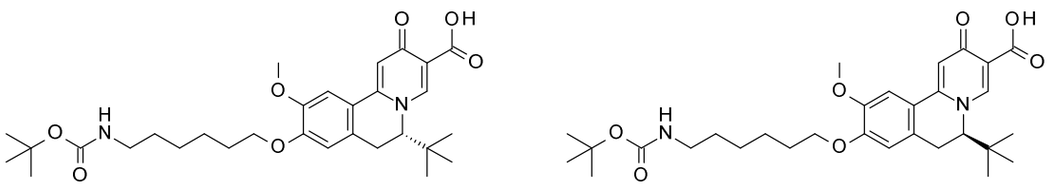
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,81 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexilo (408 mg, 1,1 mmol) y K_2CO_3 (223,6 mg, 1,62 mmol). La mezcla se agitó a 120 ºC durante 5 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto.

Etapa 2: Preparación de ácido 9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino) hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino) hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto de la Etapa 1 en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 16 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (102,1 mg, 2,43 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se acidificó con ácido acético y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar ácido 9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino) hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (180 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,44-4,66 (m, 1H), 4,01-4,15 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,09-3,23 (m, 3H), 1,86-1,96 (m, 2H), 1,43-1,57 (m, 15H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 543.

Ejemplo 162 y 163: ácido (+)-9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

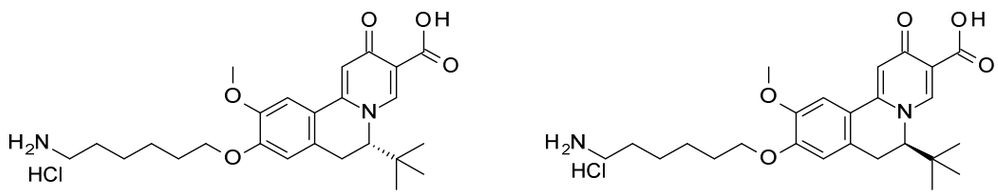


La separación de ácido 9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino) hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (63 mg) y ácido (-)-9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (66 mg).

Ejemplo 162: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,44-4,66 (m, 1H), 4,01-4,15 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,09-3,23 (m, 3H), 1,86-1,96 (m, 2H), 1,43-1,57 (m, 15H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 543.

Ejemplo 163: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,44-4,66 (m, 1H), 4,01-4,15 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,09-3,23 (m, 3H), 1,86-1,96 (m, 2H), 1,43-1,57 (m, 15H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 543. $[\alpha]_D^{20}$= -53,630 °(0,135 %, CH_3CN).

Ejemplo 164 y 165: clorhidrato del ácido (+)-9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y clorhidrato del ácido (-)-9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

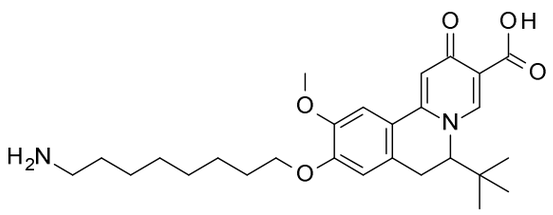


A una solución de ácido (+)-9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico en MeCN se le añadió ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y después se liofilizó para dar clorhidrato del ácido (+)-9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 164, 53 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 7,85-8,02 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,46 (s,

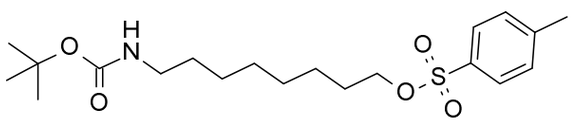
1H), 7,07 (s, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 3,99-4,12 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,21-3,29 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,36-1,47 (m, 4H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 443. $[\alpha]_D^{20}$= +56,842 °(0,095 %, MeOH).

A una solución de ácido (-)-9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico en MeCN se le añadió ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y después se liofilizó para dar clorhidrato del ácido (-)-9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 165, 50 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 7,85-8,02 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 3,99-4,12 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,21-3,29 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,36-1,47 (m, 4H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 443.

Ejemplo 166: ácido 9-(8-aminooctoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

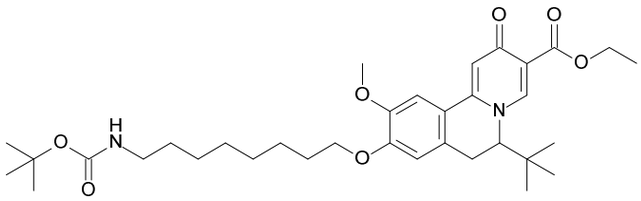


Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octilo



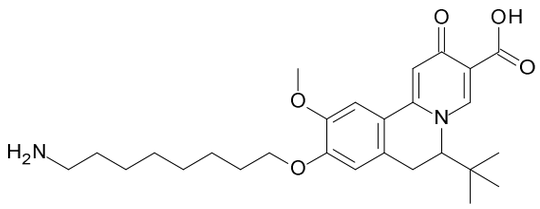
A una solución de *N*-(8-hidroxioctil)carbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 12,2 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió Et_3N (3,5 ml, 24,4 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó durante 20 minutos, y después se añadió a la mezcla cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (2,56 g, 13,4 mmol) a 0 ºC en porciones. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, después se lavó con ácido clorhídrico 1 M, seguido de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 4-metilbencenosulfonato de 8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octilo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



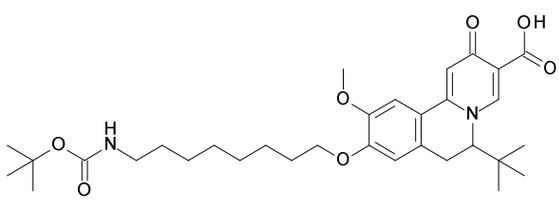
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,81 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octilo (388,2 mg, 0,97 mmol) y K_2CO_3 (223,6 mg, 1,62 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 120 ºC. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto.

Etapa 3: Preparación de ácido 9-(8-aminooctoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

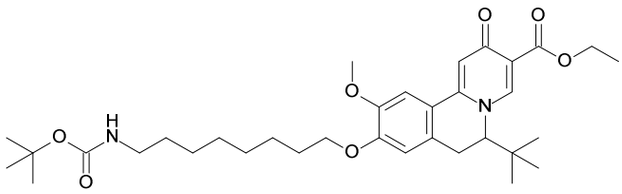


A una solución de 9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (34,0 mg, 0,81 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se acidificó mediante ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se neutralizó entonces mediante $NaHCO_3$ a pH=7-8 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 9-(8-aminooctoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (16 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,04-4,12 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 1H), 2,84-2,97 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 2H), 1,65-1,74 (m, 2H), 1,47-1,53 (m, 2H), 1,33-1,39 (m, 6H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 471.

Ejemplo 167: ácido 9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

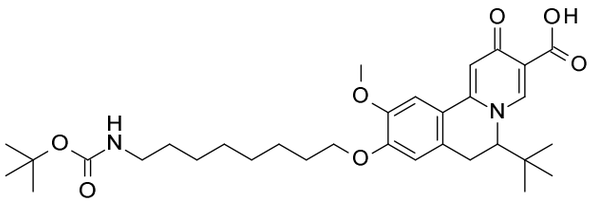


Etapa 1: Preparación de 9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



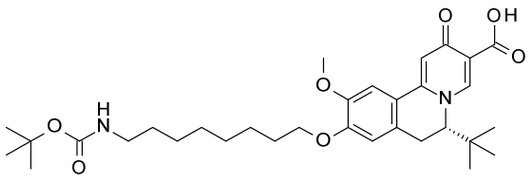
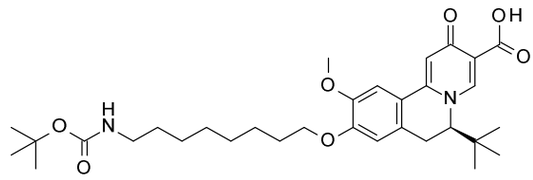
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,81 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octilo (388,2 mg, 0,97 mmol) y K_2CO_3 (223,6 mg, 1,62 mmol). La mezcla se agitó a 120 ºC durante 3 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y se concentró el filtrado para dar 9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino) octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto.

Etapa 2: Preparación de ácido 9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 16 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (102,1 mg, 2,43 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente, y se acidificó con ácido acético. La mezcla resultante se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar ácido 9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (161,0 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,44-4,59 (m, 1H), 3,99-4,18 (m, 3H), 3,91-3,95 (m, 3H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,08-3,22 (m, 3H), 1,86-1,95 (m, 2H), 1,28-1,56 (m, 19H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 571.

Ejemplo 168 y 169: ácido (+)-9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

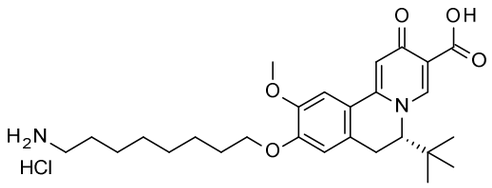
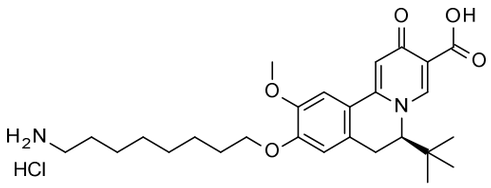



La separación de ácido 9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (70 mg) y ácido (-)-9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (71 mg).

Ejemplo 168: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,44-4,59 (m, 1H), 3,99-4,18 (m, 3H), 3,91-3,95 (m, 3H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,08-3,22 (m, 3H), 1,86-1,95 (m, 2H), 1,28-1,56 (m, 19H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 571. $[\alpha]_D^{20}$= +46,667 °(0,060 %, CH_3CN).

Ejemplo 169: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,44-4,59 (m, 1H), 3,99-4,18 (m, 3H), 3,91-3,95 (m, 3H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,08-3,22 (m, 3H), 1,86-1,95 (m, 2H), 1,28-1,56 (m, 19H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 571.

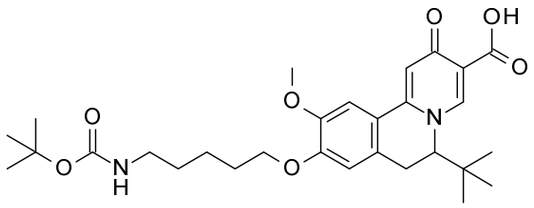
Ejemplo 170 y 171: clorhidrato del ácido (+)-9-(8-aminooctoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y clorhidrato del ácido (-)-9-(8-aminooctoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

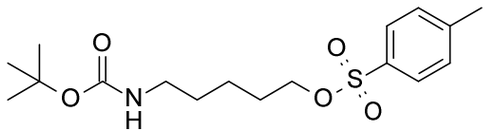
A una solución de ácido (+)-9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico en MeCN se le añadió ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, y después se liofilizó para dar clorhidrato del ácido (+)-9-(8-aminooctoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 170, 61 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7,75-7,95 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,57-4,56 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,31-3,38 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,75-2,77 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H), 1,53-1,55 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,23-1,30 (m, 6H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 471. $[\alpha]_D^{20}$= +38,000 °(0,100 %, MeOH).

A una solución de ácido (-)-9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico en MeCN se le añadió ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, y después se liofilizó para dar clorhidrato del ácido (-)-9-(8-aminooctoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 171, 38 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7,75-7,95 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,57-4,56 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,31-3,38 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,75-2,77 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H), 1,53-1,55 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,23-1,30 (m, 6H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 471.

Ejemplo 172: ácido 9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

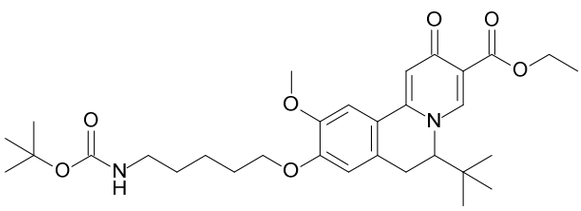


Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentilo



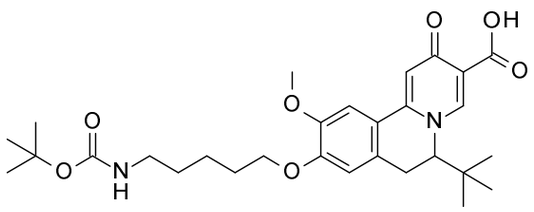
A una solución de *N*-(5-hidroxipentil)carbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 9,84 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió Et_3N (2,76 ml, 19,68 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó durante 20 minutos, y después se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,88 g, 9,84 mmol) en porciones a la mezcla a 0 ºC. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 M, seguido de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 4-metilbencenosulfonato de 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentilo que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino) pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



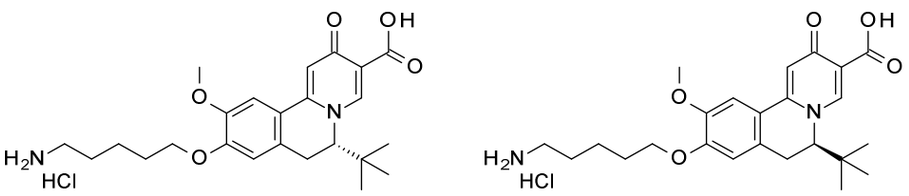
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,54 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentilo (250 mg, 0,70 mmol) y K_2CO_3 (149 mg, 1,08 mmol). La mezcla se agitó a 120 ºC durante 3 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto.

Etapa 3: Preparación de ácido 9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



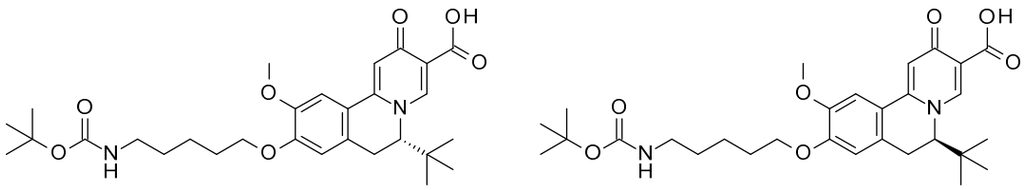
A una solución de 9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 16 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (68 mg, 1,62 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se acidificó con ácido acético. La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar ácido 9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (72 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,46-4,70 (m, 1H), 4,02-4,15 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,13-3,24 (m, 3H), 1,88-1,98 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 0,85 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 529.

Ejemplo 173 y 174: clorhidrato del ácido (+)-9-(5-aminopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y clorhidrato del ácido (-)-9-(5-aminopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



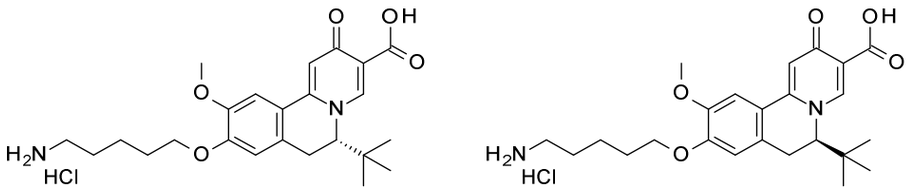
Etapa 1: Preparación de ácido (+)-9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-

)-9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



La separación de ácido 9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico.

Etapa 2: Preparación de clorhidrato del ácido (+)-9-(5-aminopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y clorhidrato del ácido (-)-9-(5-aminopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

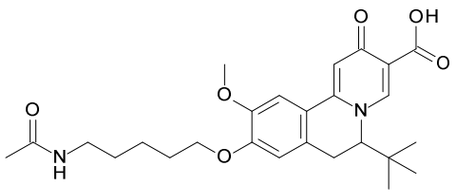


A una solución de ácido (+)-9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico en MeCN se le añadió ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, y después se liofilizó para dar clorhidrato del ácido (+)-9-(5-aminopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (18 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 7,89-8,08 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 4,00-4,12 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 1H), 2,74-2,86 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 2H), 1,41-1,53 (m, 2H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 429. $[\alpha]_D^{20}$= +38,333 °(0,120 %, MeOH).

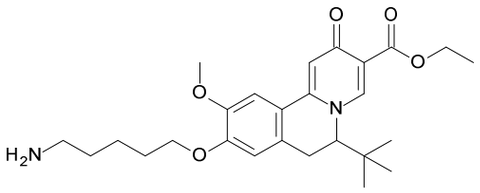
A una solución de ácido (-)-9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico en MeCN se le añadió ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, y después se liofilizó para dar clorhidrato del ácido (-)-9-(5-aminopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (11 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 7,89-8,08 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 4,00-4,12 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,22-3,31

(m, 1H), 2,74-2,86 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 2H), 1,41-1,53 (m, 2H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 429.

Ejemplo 175: ácido 9-(5-acetamidopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

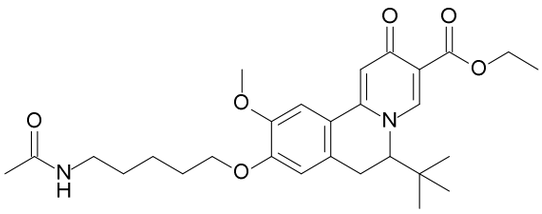


Etapa 1: Preparación de 9-(5-aminopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



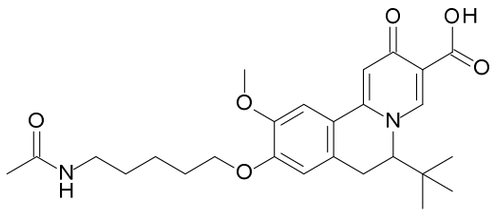
A una solución de 9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino) pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (0,5 g) en EtOH (20 ml) se le añadió ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente, después se neutralizó mediante $NaHCO_3$ acuoso a pH=7- 8 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 9-(5-aminopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (0,2 g).

Etapa 2: Preparación de 9-(5-acetamidopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



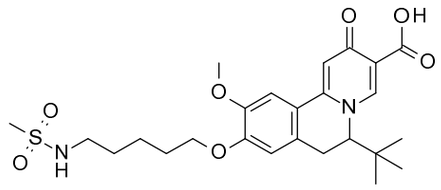
A una solución de 9-(5-aminopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió anhídrido acético (15 µl, 0,16 mmol) y Et_3N (36,5 µl, 0,26 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para dar 9-(5-acetamidopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto.

Etapa 3: Preparación de ácido 9-(5-acetamidopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

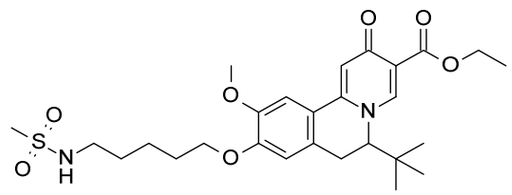


A una solución de 9-(5-acetamidopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (16,4 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 9-(5-acetamidopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (22 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7,78-7,88 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 3,97-4,11 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 4H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 471.

Ejemplo 176: ácido 6-*terc*-butil-9-[5-(metanosulfonamido)pentoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

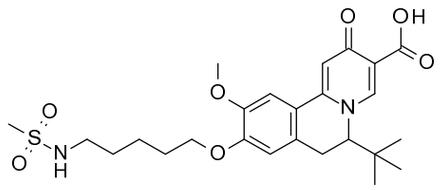


Etapa 1: Preparación de 6-*terc*-butil-9-[5-(metanosulfonamido)pentoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



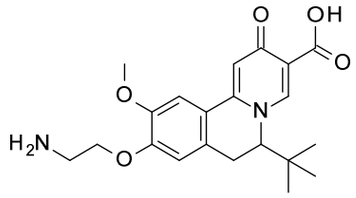
A una solución de 9-(5-aminopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió anhídrido metanosulfónico (27,9 mg, 0,16 mmol) y Et_3N (36,5 µl, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a presión reducida para dar 6-*terc*-butil-9-[5-(metanosulfonamido)pentoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto.

Etapa 2: Preparación de ácido 6-*terc*-butil-9-[5-(metanosulfonamido) pentoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

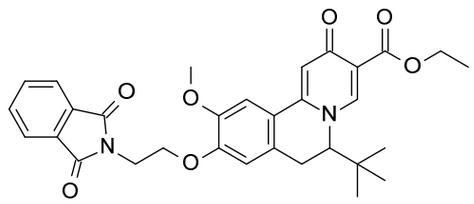


A una solución de 6-*terc*-butil-9-[5-(metanosulfonamido)pentoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (16,4 mg, 0,39 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 6-*terc*-butil-9-[5-(metanosulfonamido)pentoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (7 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 4,53-4,59 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,92-3,0 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,42-1,56 (m, 4H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 507.

Ejemplo 177: ácido 9-(2-aminoetoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

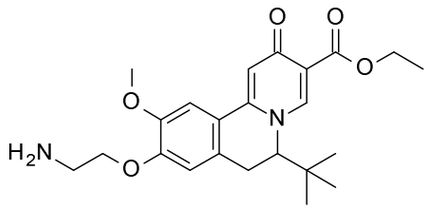


Etapa 1: Preparación de 6-*terc*-butil-9-[2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



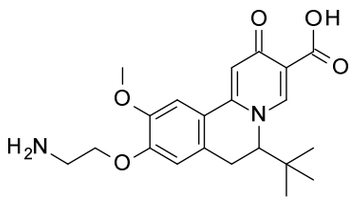
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 2-(2-bromoetil)isoindolin-1,3-diona (103 mg, 0,41 mmol) y K_2CO_3 (74,5 mg, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 12 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6-*terc*-butil-9-[2-(1, 3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (78 mg).

Etapa 2: Preparación de 9-(2-aminoetoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



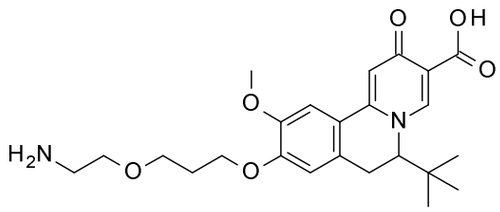
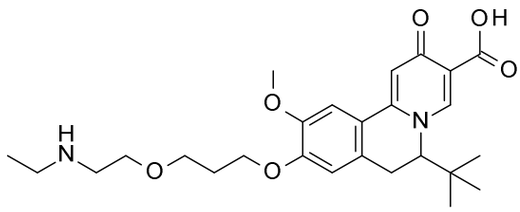
A una solución de 6-*terc*-butil-9-[2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (78 mg, 0,14 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (85 %, 16,5 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 3 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se concentró para dar 9-(2-aminoetoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto.

Etapa 3: Preparación de ácido 9-(2-aminoetoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

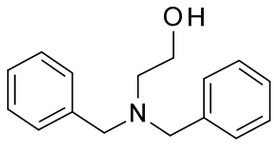


A una solución de 9-(2-aminoetoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (17,6 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente y después se acidificó con ácido acético. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 9-(2-aminoetoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (22 mg). RMN^{1}H (400 MHz, MeOD): δ 8.70 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 4,34-4,41 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,41-3,51 (m, 3H), 3,36-3,40 (m, 1H), 0,83 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 387.

Ejemplo 178 y 179: ácido 9-[3-(2-aminoetoxi)propoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido 6-*terc*-butil-9-[3-[2-(etilamino)etoxi]propoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

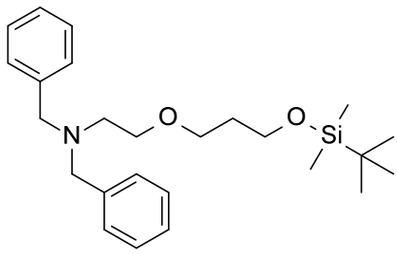



Etapa 1: Preparación de 2-(dibencilamino)etanol



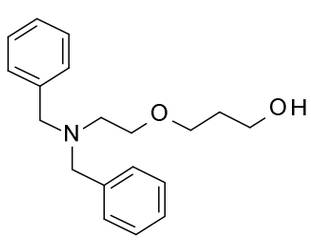
A una solución de 2-aminoetanol (10 g, 0,16 mol) en MeCN (150 ml) se le añadió bromometilbenceno (57,5 g, 0,34 mol) y K_2CO_3 (45,3 g, 0,33 mol). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 6 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para dar 2-(dibencilamino)etanol en bruto.

Etapa 2: Preparación de *N,N*-dibencil-2-[3-[*terc*-butil (dimetil)silil]oxipropoxi]etanamina



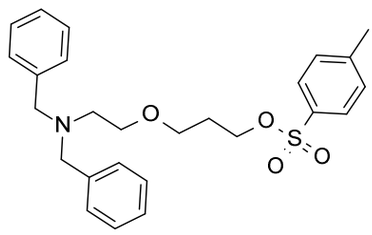
A una solución de 2-(dibencilamino)etanol en bruto (2,0 g) en DMF (30 ml) se le añadió NaH (pureza: 95 %, 0,42 g, 16,6 mmol) en porciones a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 30 minutos, después a la mezcla se le añadió 3-bromopropoxi-*terc*-butil-dimetil-silano (3,2 g, 12,5 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 ºC y se agitó a esta temperatura durante 12 horas. Después de que se enfriase la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar *N*,*N*-dibencil-2-[3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxipropoxi]etanamina (1,0 g).

Etapa 3: Preparación de 3-[2-(dibencilamino)etoxi]propan-1-ol



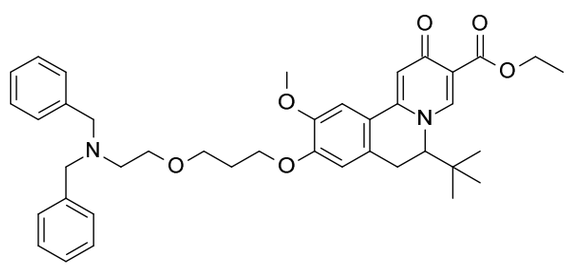
A una solución de *N*,*N*-dibencil-2-[3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxipropoxi]etanamina (2,0 g, 4,8 mmol) en THF (20 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,5 g, 5,8 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a ta durante 16 horas, y después se repartió entre salmuera y DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 3-[2-(dibencilamino)etoxi]propan-1-ol (1,3 g).

Etapa 4: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-[2-(dibencilamino)etoxi]propilo



A una solución de 3-[2-(dibencilamino)etoxi]propan-1-ol (1,3 g, 4,3 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió Et_3N (1,2 ml, 8,6 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó durante 20 minutos, después a la mezcla se le añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (0,99 g, 5,2 mmol) en porciones a 0 ºC. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas, después se lavó con ácido clorhídrico 1 M, seguido de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 4-metilbencenosulfonato de 3-[2-(dibencilamino)etoxi]propilo (0,5 g).

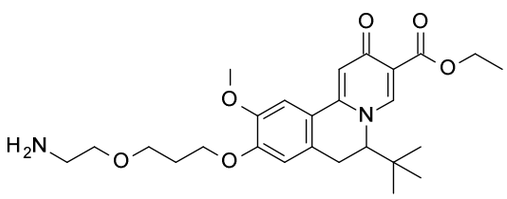
Etapa 5: Preparación de 6-*terc*-butil-9-[3-[2-(dibencilamino)etoxi]propoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo

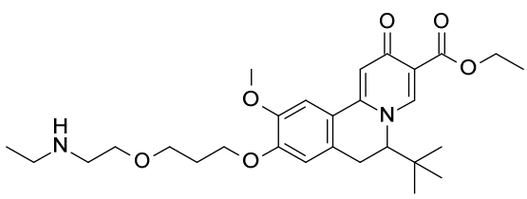


A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,81 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 3-[2-(dibencilamino)etoxi]propilo (476,3 mg, 1,05 mmol) y K_2CO_3 (223,6 mg, 1,62 mmol). La mezcla se agitó a 120 ºC durante 4 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6-*terc*-butil-9-[3-[2-

(dibencilamino)etoxi]propoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (0,42 g).

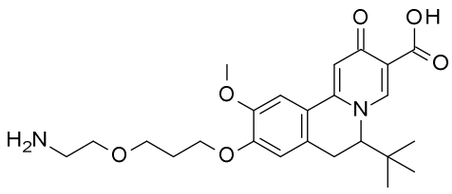
Etapa 6: Preparación de 9-[3-(2-aminoetoxi)propoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-*terc*-butil-9-[3-[2-(etilamino)etoxi]propoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo

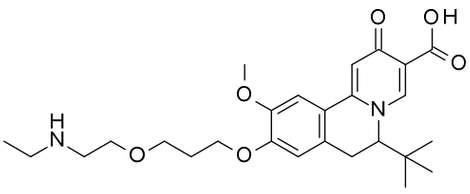




A una solución de 6-*terc*-butil-9-[3-[2-(dibencilamino)etoxi]propoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (0,42 g) en EtOH (10 ml) se le añadió Pd/C (42 mg). La mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar una mezcla en bruto de 9-[3-(2-aminoetoxi)propoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-*terc*-butil-9-[3-[2-(etilamino)etoxi]propoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo.

Etapa 7: Preparación de ácido 9-[3-(2-aminoetoxi)propoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido 6-*terc*-butil-9-[3-[2-(etilamino)etoxi]propoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico





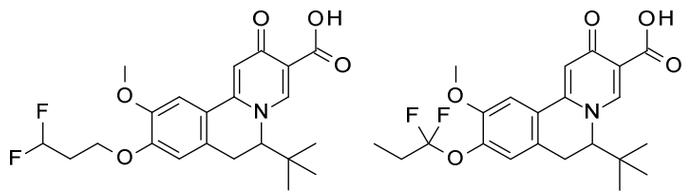
A una solución de la mezcla de 9-[3-(2-aminoetoxi)propoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-*terc*-butil-9-[3-[2-(etilamino)etoxi]propoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg) en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 12 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (26,5 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después se acidificó con ácido acético. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 9-[3-(2-aminoetoxi)propoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 178, 7 mg) y ácido 6-*terc*-butil-9-

[3-[2-(etilamino)etoxi]propoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 179, 20 mg).

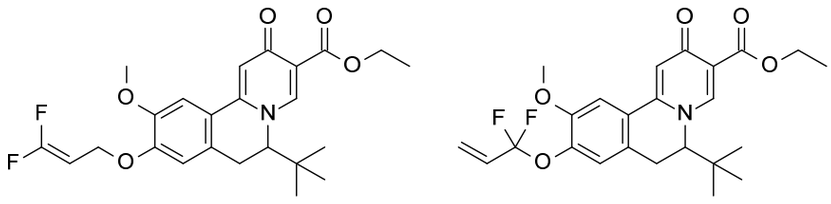
Ejemplo 178: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,53-4,60 (m, 1H), 4,04-4,18 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,37-3,43 (m, 3H), 3,23-3,29 (m, 1H), 2,66 (t, 2H), 1,99 (t, 2H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 445.

Ejemplo 179: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,53-4,60 (m, 1H), 4,04-4,18 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,38-3,41 (m, 1H), 3,23-3,29 (m, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,52-2,55 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 0,97 (t, 3H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 473.

Ejemplo 180 y 181: ácido 6-*terc*-butil-9-(3,3-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

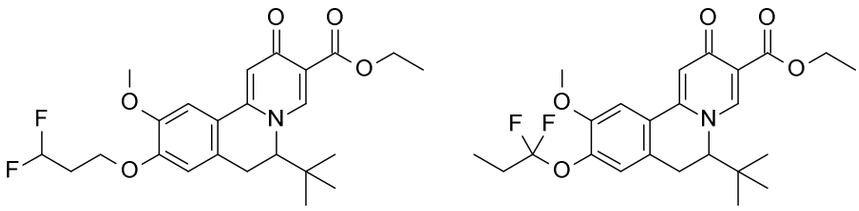


Etapa 1: Preparación de 6-*terc*-butil-9-(3,3-difluoroaliloxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoroaliloxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



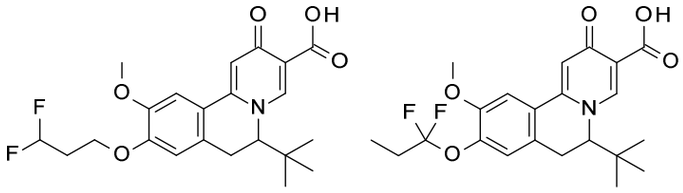
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 3-bromo-3,3-difluoro-prop-1-eno (84,8 mg, 0,54 mmol) y K_2CO_3 (74,5 mg, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a 40 ºC durante 20 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar una mezcla en bruto de 6-*terc*-butil-9-(3,3-difluoroaliloxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoroaliloxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo.

Etapa 2: Preparación de 6-*terc*-butil-9-(3,3-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



A una solución de la mezcla de 6-*terc*-butil-9-(3,3-difluoroaliloxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoroaliloxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (120 mg) en EtOH (10 ml) se le añadió Pd/C (12 mg). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno, y después se filtró. El filtrado se concentró para dar una mezcla en bruto de 6-*terc*-butil-9-(3,3-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo.

Etapa 3: Preparación de ácido 6-*terc*-butil-9-(3,3-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



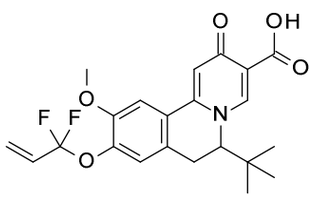
A una solución de la mezcla de 6-*terc*-butil-9-(3,3-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en la mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 12 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (68 mg, 1,62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 6-*terc*-butil-9-(3,3-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 180, 15 mg) y ácido 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 181, 11 mg).

Ejemplo 180: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,99-6,33 (m, 1H), 4,19-4,33 (m, 2H), 4,07-4,09 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,13-3,25 (m, 1H), 2,36-2,53 (m, 2H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI^+)

[$(M+H)^+$]: 422.

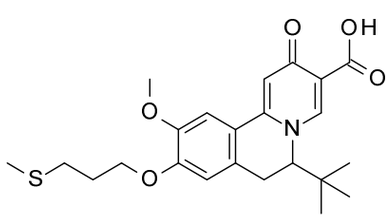
Ejemplo 181: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,08-4,17 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 1H), 2,18-2,33 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 0,83 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 422.

Ejemplo 182: ácido 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoroaliloxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

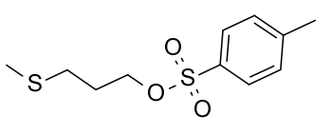


A una solución de 6-*terc*-butil-9-(3,3-difluoroaliloxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo y 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoroaliloxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (de la etapa 1 del procedimiento para preparar el Ejemplo 180 y 181, 120 mg) en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 12 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (34 mg, 0,81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoroaliloxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (6,5 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,96-6,18 (m, 2H), 5,65-5,69 (m, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 1H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 420.

Ejemplo 183: ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



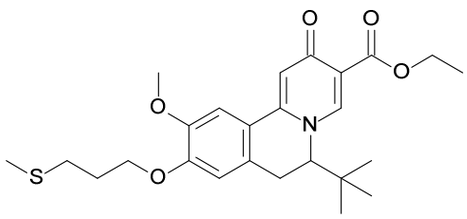
Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-metilsulfanilpropilo



A una solución de 3-metilsulfanilpropan-1-ol (3,0 g, 28,2 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió Et_3N (7,9 ml, 56,4 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se

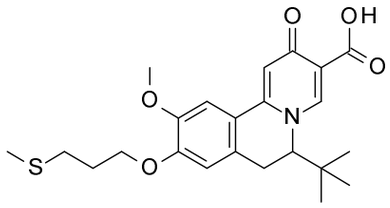
agitó durante 20 minutos, después a la mezcla se le añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (5,4 g, 28,2 mmol) en porciones a 0 ºC. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 4 M, seguido de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 4-metilbencenosulfonato de 3-metilsulfanilpropilo en bruto.

Etapa 2: Preparación de 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



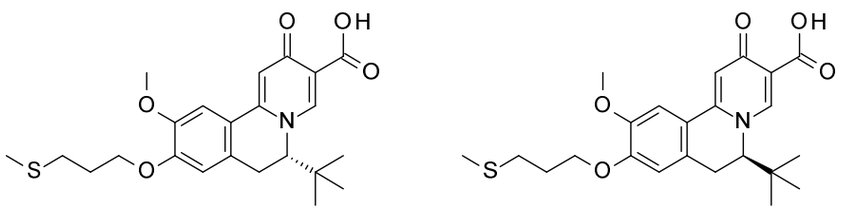
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,54 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 3-metilsulfanilpropilo (182,7 mg, 0,70 mmol) y K_2CO_3 (149 mg, 1,08 mmol). La mezcla se agitó a 120 ºC durante 3 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 3: Preparación de ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 12 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (68 mg, 1,62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (37 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,52-4,61 (m, 1H), 4,06-4,21 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,98-2,05 (m, 2H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 432.

Ejemplo 184 y 185: ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

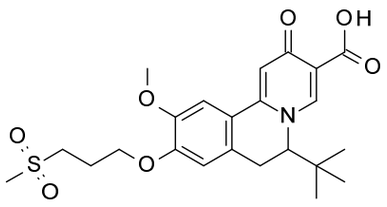


La separación de ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (11 mg) y ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (10 mg).

Ejemplo 184: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,52-4,61 (m, 1H), 4,06-4,21 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,98-2,05 (m, 2H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 432.

Ejemplo 185: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,52-4,61 (m, 1H), 4,06-4,21 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,98-2,05 (m, 2H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 432. $[\alpha]_D^{20}$= -74,133 °(0,075 %, CH_3CN).

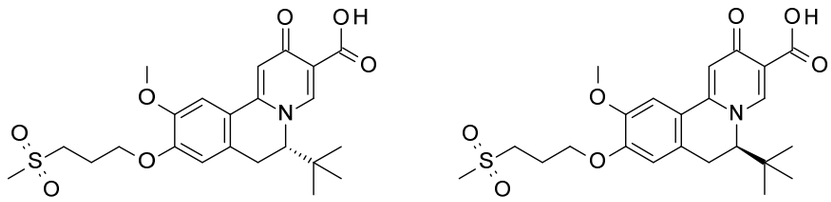
Ejemplo 186: ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (150 mg, 0,35 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (pureza: 70 %, 172,6 mg, 0,70 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (32,0 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 2H),

3,88 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,14-2,25 (m, 2H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 464.

Ejemplo 187 y 188: ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

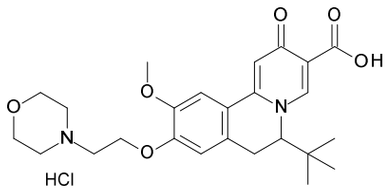


La separación de ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (9,0 mg) y ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (8,0 mg).

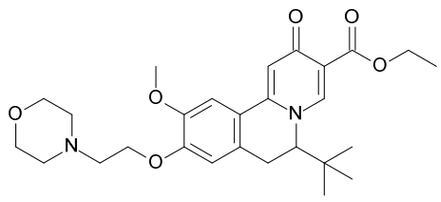
Ejemplo 187: RMN^1H (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,14-2,25 (m, 2H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 464

Ejemplo 188: RMN^1H (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,14-2,25 (m, 2H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 464. $[\alpha]_D^{20}$= -94,400 °(0,050 %, CH_3CN).

Ejemplo 189: clorhidrato del ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

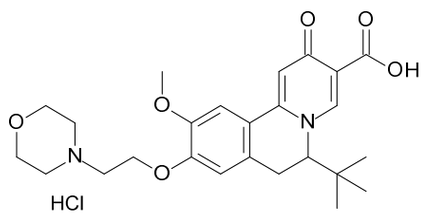


Etapa 1: Preparación de 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



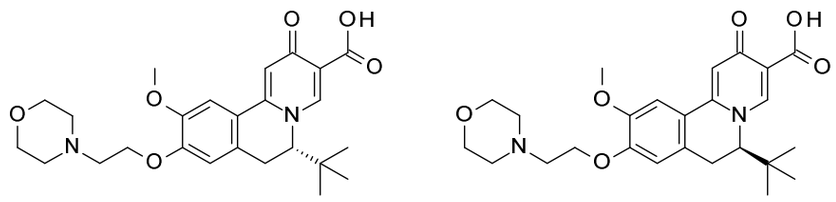
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió bromohidrato de 4-(2-bromoetil)morfolina, (96,3 mg, 0,35 mmol) y K_2CO_3 (74,5 mg, 0,54 mmol). La mezcla se calentó a 120 ºC durante 3 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo.

Etapa 2: Preparación de clorhidrato del ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (34,0 mg, 0,81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para dar clorhidrato del ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (65 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 10.05-10.53 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,56-4,64 (m, 1H), 4,41-4,48 (m, 2H), 3,94-4,10 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,59-3,66 (m, 6H), 3,22-3,45 (m, 4H), 0,74 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 457.

Ejemplo 190 y 191: ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

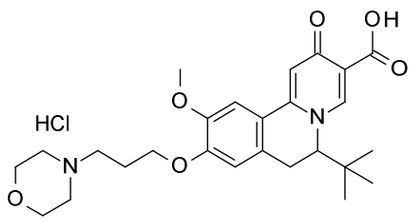


La separación de ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (17 mg) y ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (15 mg).

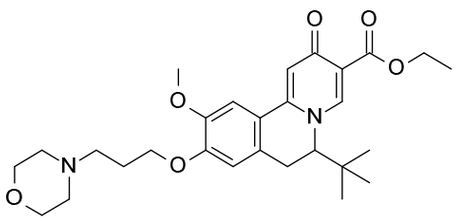
Ejemplo 190: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,54-4,60 (m, 1H), 4,11-4,24 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,55-3,63 (m, 4H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 2,70-2,76 (m, 2H), 2,43-2,50 (m, 4H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 457. $[\alpha]_D^{20}$= +78,095 °(0,105 %, CH_3CN).

Ejemplo 191: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,54-4,60 (m, 1H), 4,11-4,24 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,55-3,63 (m, 4H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 2,70-2,76 (m, 2H), 2,43-2,50 (m, 4H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 457.

Ejemplo 192: clorhidrato del ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

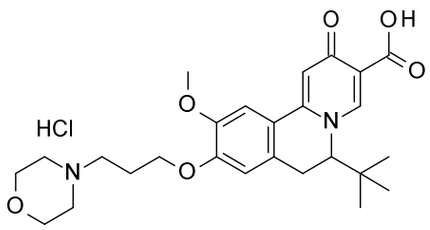


Etapa 1: Preparación de 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



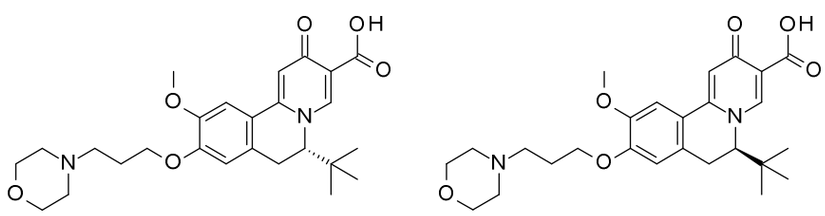
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 4-(3-cloropropil)morfolina (57,3 mg, 0,35 mmol) y K_2CO_3 (74,5 mg, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a 120 ºC durante 3 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Preparación de clorhidrato del ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (34,0 mg, 0,81 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para dar clorhidrato del ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (61,0 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 9.82-10.08 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,49-4,63 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 2H), 3,97-4,07 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,47-3,59 (m, 4H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,27-3,34 (m, 2H), 3,21-3,26 (m, 1H), 3,06-3,19 (m, 2H), 2,13-2,25 (m, 2H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 471.

Ejemplo 193 y 194: ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

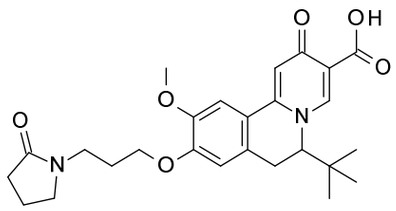


La separación de ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (16,0 mg) y ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (15,0 mg).

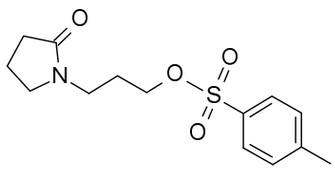
Ejemplo 193: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,54-4,59 (m, 1H), 4,05-4,14 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,55-3,60 (m, 4H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,23-3,29 (m, 1H), 2,40-2,46 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 4H), 1,88-1,97 (m, 2H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 471. $[\alpha]_D^{20}$= +76,16 °(0,223 %, CH_3CN).

Ejemplo 194: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,54-4,59 (m, 1H), 4,05-4,14 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,55-3,60 (m, 4H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,23-3,29 (m, 1H), 2,40-2,46 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 4H), 1,88-1,97 (m, 2H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 471.

Ejemplo 195: ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

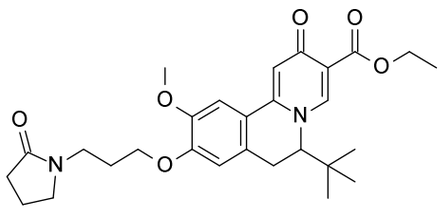


Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilo



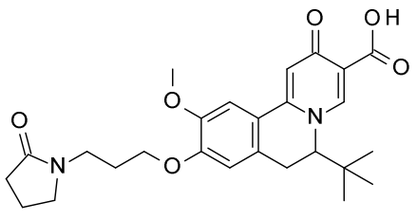
A una solución de 1-(3-hidroxipropil)pirrolidin-2-ona (2,0 g, 14,0 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió Et_3N (3,9 ml, 28,0 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó durante 20 minutos, después a la mezcla se le añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (2,7 g, 14,0 mmol) en porciones a 0 ºC. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 4 M, seguido de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 4-metilbencenosulfonato de 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



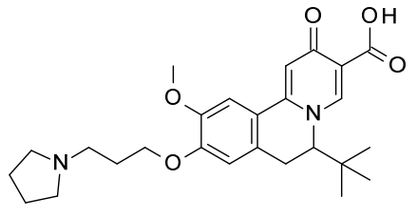
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,27 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilo (104,1 mg, 0,35 mmol) y K_2CO_3 (74,5 mg, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a 120 ºC durante 3 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(2-oxopirrolidin-1-il) propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de acido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

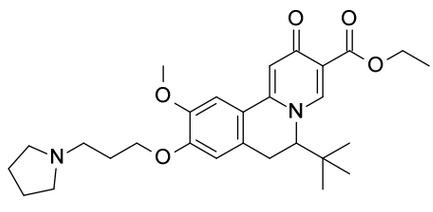


A una solución de 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(2-oxopirrolidin-1-il) propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (34,0 mg, 0,81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (31,5 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,05-4,15 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,48-3,56 (m, 4H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 2,37-2,45 (m, 2H), 2,12-2,20 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 2H), 0,84 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 469.

Ejemplo 196: ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

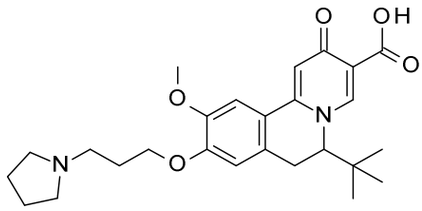


Etapa 1: Preparación de 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



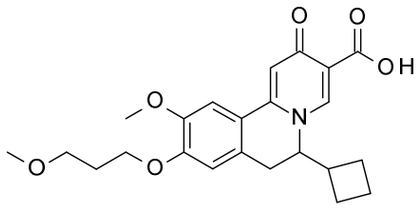
A una solución de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (60 mg, 0,16 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió clorhidrato de 1-(3-cloropropil)pirrolidina (35,0 mg, 0,19 mmol) y K_2CO_3 (44,2 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a 120 ºC durante 2 horas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6, 7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Preparación de ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

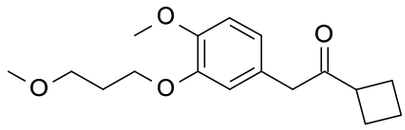


A una solución de 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto en una mezcla de disolventes de metanol y agua (3:1, 4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (20,2 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se acidificó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla se basificó después con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (7,0 mg). RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,53-4,59 (m, 1H), 4,04-4,16 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,24-3,30 (m, 1H), 2,52-2,56 (m, 2H), 2,36-2,46 (m, 4H), 1,88-1,97 (m, 2H), 1,63-1,71 (m, 4H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 455.

Ejemplo 197: ácido 6-ciclobutil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



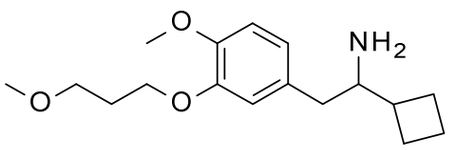
Etapa 1: Preparación de 1-ciclobutil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etanona



A una mezcla de 4-bromo-1-metoxi-2-(3-metoxipropoxi)benceno (2,74 g, 10 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (92 mg, 0,1 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (116 mg, 0,2 mmol) y *t*-BuONa (2,02 g, 22 mmol) en THF (20 ml) se le añadió 3-metilbutan-2-ona (1,96 g, 20 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 ºC durante 7 h con argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa separada se

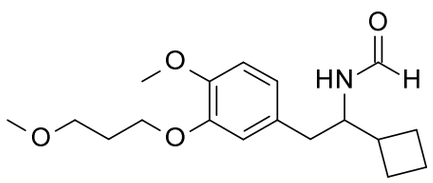
extrajo con EtOAc (50 ml × 2), y después se filtraron los extractos orgánicos combinados. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 1-ciclobutil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etanona en bruto (3,47 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2: Preparación de 1-ciclobutil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etanamina



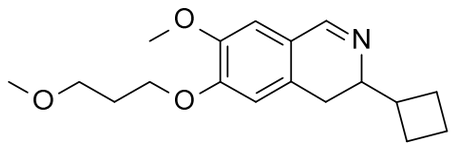
A una mezcla de 1-ciclobutil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etanona en bruto (3,47 g, 10 mmol) y acetato de amonio (11,55 g, 150 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (605 mg, 9,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla se basificó con solución acuosa de NaOH 2 M a pH=12-14, y después se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml), y después la solución se lavó con ácido clorhídrico 1 M (30 ml × 3). Se combinaron las capas acuosas separadas, se basificaron con solución acuosa de NaOH 2 M a pH=12-14, y después se extrajo con CH_2Cl_2 (40 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron para dar 1-ciclobutil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etanamina en bruto (1,13 g) como un aceite de color amarillo.

Etapa 3: Preparación de *N*-[1-ciclobutil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etil]formamida



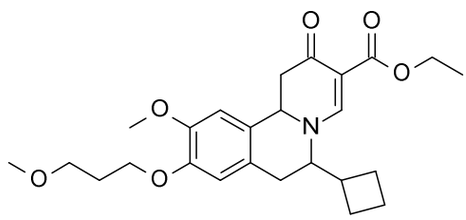
Una solución de 1-ciclobutil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etanamina (1,13 g, 3,86 mmol) y ácido fórmico (0,2 ml) en formato de etilo (20 ml) se calentó a 90 ºC durante toda la noche. El disolvente se retiró a presión reducida para dar *N*-[1-ciclobutil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etil]formamida en bruto (1,24 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 4: Preparación de 3-ciclobutil-7-metoxi-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina



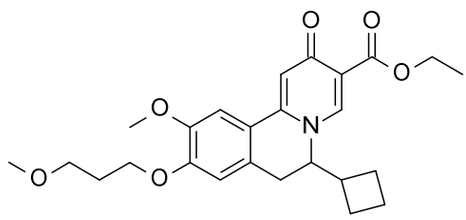
A una solución de *N*-[1-ciclobutil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etil]formamida (1,24 g, 3,86 mmol) en CH_3CN (10 ml) se le añadió $POCl_3$ (708 mg, 4,63 mmol). La mezcla se calentó a 60 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_3CN (10 ml), y después la mezcla se basificó con hidróxido de amonio a pH=10 a 0 ºC. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron para dar 3-ciclobutil-7-metoxi-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (920 mg) como un aceite de color amarillo.

Etapa 5: Preparación de 6-ciclobutil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 3-ciclobutil-7-metoxi-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (920 mg, 3 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (1,67 g, 9 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a 100 ºC durante 16 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar 6-ciclobutil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,43 g) como un aceite de color pardo que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

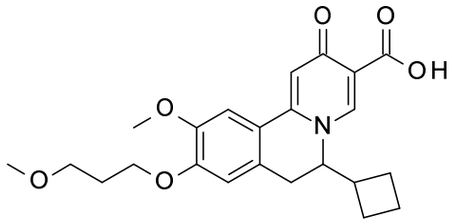
Etapa 6: Preparación de 6-ciclobutil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-ciclobutil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,43 g, 3 mmol) y *p*-cloranilo (738 mg, 3 mmol) en DME (10 ml) se calentó a 70 ºC durante 3 h con argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O. La capa orgánica separada se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró para dar 6-ciclobutil-10-

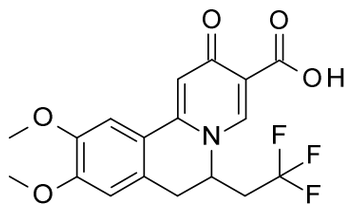
metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,62 g) como un aceite de color pardo.

Etapa 7: Preparación de ácido 6-ciclobutil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

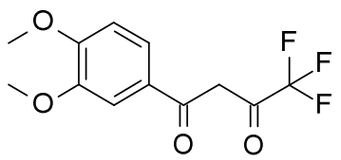


A una mezcla de 6-ciclobutil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,62 g, 3 mmol) en metanol (12 ml) y H_2O (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (492 mg, 12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó mediante ácido clorhídrico 1 M a pH=2-3, y después se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró. El residuo se precipitó a partir de éter dietílico/etanol para dar ácido 6-ciclobutil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (500 mg) como un sólido de color pálido. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.83 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,74 (dd, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,29 (d, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,89 (d, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 1H), 1,99 (quin, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 3H), 1,61 - 1,51 (m, 1H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 414.

Ejemplo 198: ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



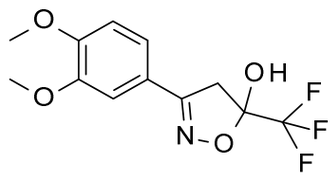
Etapa 1: Preparación de 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4,4-trifluoro-butano-1,3-diona



A una solución de 1-(3,4-dimetoxifenil)etanona (5,4 g, 30 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió NaH al 60 % en aceite mineral (1,56 g, 39 mmol) en porciones a una temperatura entre -5 ºC y 0 ºC. Después la mezcla se agitó a esta temperatura

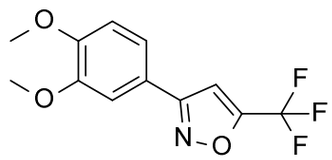
durante 30 minutos, a la mezcla resultante se le añadió 2,2,2-trifluoroacetato de metilo (5,0 g, 39 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta ta y se agitó durante toda la noche, y después se vertió en agua-hielo. La mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídrico 2M a pH=3, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4,4-trifluoro-butano-1,3-diona en bruto (9,48 g) como un sólido de color naranja que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Preparación de 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-5-ol



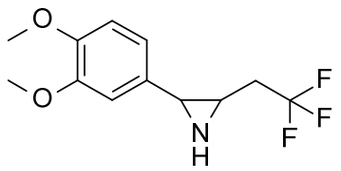
Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (1,38 g, 20 mmol) y acetato de sodio (1,64 g, 20 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a 90 ºC durante 15 minutos. Después se añadió a la mezcla 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4,4-trifluoro-butano-1,3-diona (6,32 g, 20 mmol) y la mezcla se agitó a 90 ºC durante 4 h. La mezcla resultante se concentró y el residuo se extrajo con $CHCl_3$. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron para dar 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-5-ol (5,95 g) como un sólido de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 3: Preparación de 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(trifluorometil)isoxazol



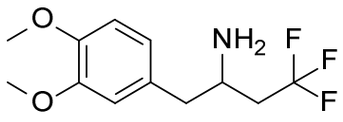
Una mezcla de 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-5-ol (5,95 g, 20 mmol) y H_2SO_4 concentrado (0,4 ml) en ácido acético (60 ml) se calentó a 115 ºC durante toda la noche. Después de retirar el disolvente mediante concentración a presión reducida, el residuo se vertió en agua. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y después se filtró. La torta de filtro se disolvió en CH_2Cl_2. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida para dar 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(trifluorometil)isoxazol (4,43 g) como un aceite de color amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)aziridina



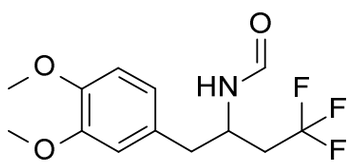
A una solución de $LiAlH_4$ en THF (60 ml, 120 mmol) se le añadió 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(trifluorometil)isoxazol (5,42 g, 20 mmol) en THF (40 ml). La mezcla resultante se agitó a 65 ºC durante 2 h. Después se le añadió a la mezcla $LiAlH_4$ en THF adicional (20 ml, 40 mmol). La mezcla resultante se agitó a 75 ºC durante 4 h, y después se enfrió hasta temperatura ambiente, La reacción se inactivó con H_2O a 0 ºC. Después a la mezcla resultante se le añadió solución acuosa de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se extrajo con EtOAc (100 ml × 5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)aziridina (1,90 g) como un aceite de color amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 5: Preparación de 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4,4-trifluoro-butan-2-amina



Una mezcla de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)aziridina (783 mg, 3 mmol) y paladio sobre carbono al 10 % (78 mg) en metanol (8 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h, y después se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml). La solución se lavó mediante ácido clorhídrico 1 M. La capa acuosa separada se basificó mediante solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ a pH=8-9, y después se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron para dar 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4,4-trifluoro-butan-2-amina (573 mg) como un aceite de color rojo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

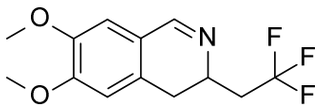
Etapa 6: Preparación de *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-3,3,3-trifluoro-propil]formamida



Una solución de 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4,4-trifluoro-butan-2-amina (563 mg, 2,14 mmol) en formato de etilo (10 ml) y ácido fórmico (0,1 ml) se calentó a 90 ºC durante

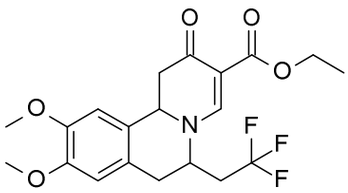
toda la noche. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-3,3,3-trifluoro-propil]formamida (663 mg) como un aceite de color verde que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Preparación de 6,7-dimetoxi-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolina



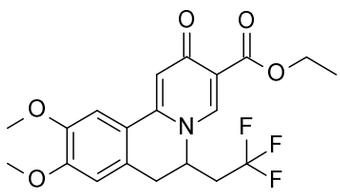
A una solución de *N*-[1-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-3,3,3-trifluoro-propil]formamida en bruto (663 mg, 2,14 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se le añadió $POCl_3$ (393 mg, 2,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h y se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml) y después se basificó mediante hidróxido de amonio a pH=9-10 a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron a presión reducida para dar 6,7-dimetoxi-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (577 mg) como un aceite de color amarillo.

Etapa 8: Preparación de 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6,7-dimetoxi-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (577 mg, 2,14 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (1,19 g, 6,42 mmol) en etanol (6 ml) se calentó a 100 ºC durante 16 h. Se concentró la mezcla, y el residuo se purificó mediante recristalización a partir de éter dietílico/éter de petróleo para dar 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (568 mg) como un sólido de color amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

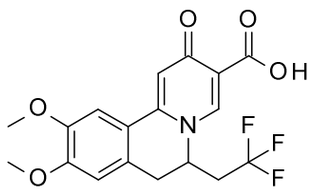
Etapa 9: Preparación de 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (568 mg, 1,4 mmol) y *p*-cloranilo

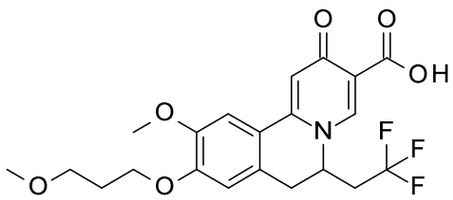
(344 mg, 1,4 mmol) en DME (5 ml) se calentó a 70 ºC durante 3 h con argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con DME, después se secó para dar 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (375 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Etapa 10: Preparación de ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

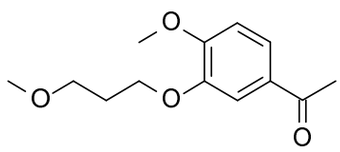


A una solución de 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (375 mg, 0,81 mmol) en metanol (4 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (153 mg, 3,64 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH=2-3. El precipitado resultante se filtró. La torta de filtro se secó para dar ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (285 mg) como un sólido de color amarillo. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.76 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,29 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,44 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,62 (d, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 384.

Ejemplo 199: ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



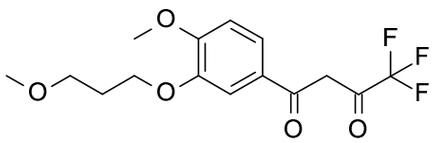
Etapa 1: Preparación de 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etanona



A una mezcla de 1-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)etanona (5,0 g, 30 mmol) y K_2CO_3 (8,28 g, 60 mmol) en acetona (60 ml) se le añadió 1-bromo-3-metoxi-propano (13,78 g, 90 mmol), la mezcla resultante se agitó a 60 ºC durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etanona (7,20 g)

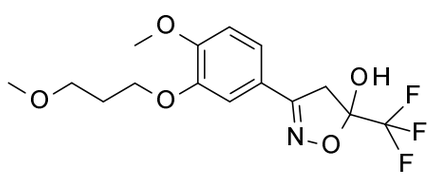
como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Preparación de 4,4,4-trifluoro-1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]butano-1,3-diona



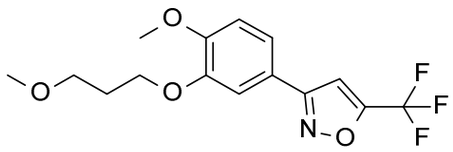
A una solución de 1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etanona (7,20 g, 30 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió NaH al 60 % en aceite mineral (1,56 g, 39 mmol) en porciones a una temperatura entre -5 ºC y 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, después se añadió a la mezcla 2,2,2-trifluoroacetato (5,0 g, 39 mmol). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente, se agitó durante toda la noche, y después se vertió en agua-hielo. La mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídrico 2M a pH=3, y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 4,4,4-trifluoro-1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]butano-1,3-diona en bruto (12,1 g) como un aceite de color rojo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 3: Preparación de 3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-5-ol



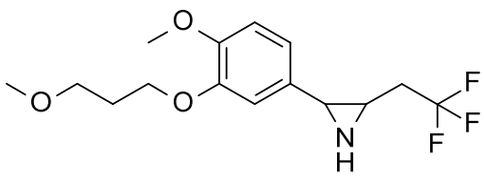
Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (2,07 g, 30 mmol) y acetato de sodio (2,46 g, 30 mmol) en etanol (150 ml) se calentó a 90 ºC durante 15 minutos. Después a la mezcla resultante se le añadió 4,4,4-trifluoro-1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]butano-1,3-diona (12,1 g, 30 mmol). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 4 h y después se concentró. El residuo se extrajo con $CHCl_3$. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-5-ol (9,36 g) como un sólido de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de 3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-5-(trifluorometil)isoxazol



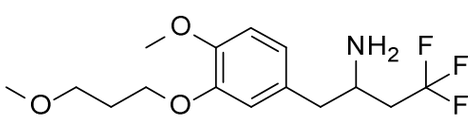
Una mezcla de 3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-5-ol (2,45 g, 7 mmol) y H_2SO_4 concentrado (0,1 ml) en ácido acético (20 ml) se calentó a 115 ºC durante 16 h. Se concentró la mezcla, y el residuo se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-5-(trifluorometil)isoxazol (1,63 g) como un sólido de color blanco que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de 2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)aziridina



A una solución de $LiAlH_4$ en THF (14,7 ml, 29,4 mmol) se le añadió 3-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-5-(trifluorometil)isoxazol (1,63 g, 4,9 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 75 ºC durante 3 h con argón. Después de que la mezcla se enfriase hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante adición de solución acuosa de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio (80 ml) a 0 ºC. Se extrajo la mezcla con EtOAc (40 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron para dar 2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)aziridina en bruto (1,38 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

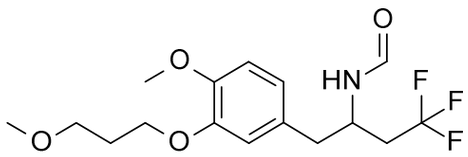
Etapa 6: Preparación de 4,4,4-trifluoro-1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]butan-2-amina



Una mezcla de 2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)aziridina (1,38 g, 4,3 mmol) y paladio sobre carbono al 10 % (276 mg) en metanol (10 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 48 h, y después se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml). La solución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M. La capa acuosa separada se basificó mediante solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ a pH=8-9, y después se extrajo con

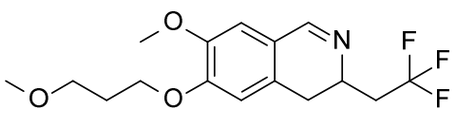
CH_2Cl_2 (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 4,4,4-trifluoro-1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]butan-2-amina (854 mg) como un aceite de color amarillo.

Etapa 7: Preparación de *N*-[3,3,3-trifluoro-1-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]propil]formamida



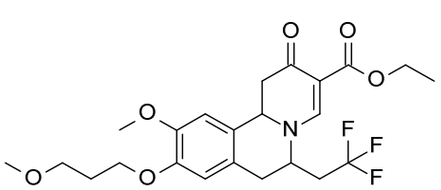
Una solución de 4,4,4-trifluoro-1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]butan-2-amina (854 mg, 2,7 mmol) en formato de etilo (10 ml) y ácido fórmico (0,1 ml) se calentó a 90 ºC durante toda la noche. Se concentró la mezcla para dar *N*-[3,3,3-trifluoro-1-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]propil]formamida en bruto (930 mg) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 8: Preparación de 7-metoxi-6-(3-metoxipropoxi)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolina



A una solución de *N*-[3,3,3-trifluoro-1-[[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]propil]formamida en bruto (930 mg, 2,67 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió $POCl_3$ (490 mg, 3,20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y después se basificó con hidróxido de amonio a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La capa acuosa separada se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron a presión reducida para dar 7-metoxi-6-(3-metoxipropoxi)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (900 mg) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

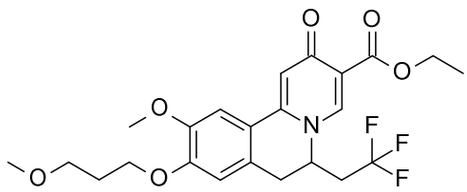
Etapa 9: Preparación de 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 7-metoxi-6-(3-metoxipropoxi)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (900 mg, 2,67 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-

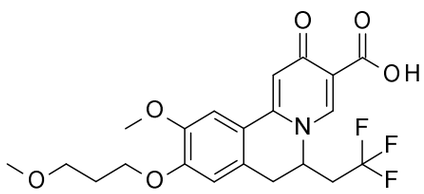
butanoato de etilo (1,49 g, 8,01 mmol) en etanol (10 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,21 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 10: Preparación de 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,22 g, 2,67 mmol) y *p*-cloranilo (657 mg, 2,67 mmol) en DME (10 ml) se calentó a 70 ºC durante 3 h con argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (60 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica separada se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml × 5) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se precipitó a partir de éter dietílico para dar 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (820 mg) como un sólido de color amarillo.

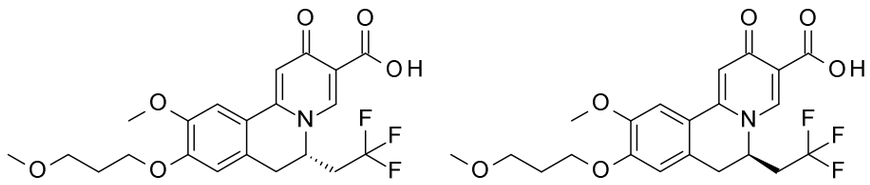
Etapa 11: Preparación de ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una suspensión de 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (820 mg, 1,75 mmol) en metanol (8 ml) y H_2O (2 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (296 mg, 7,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH=2-3. El precipitado resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó con agua. Después la torta de filtro se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se precipitó a partir de éter dietílico/etanol para dar ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (315 mg) como un sólido de color amarillo. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.75 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,90 (s, 3H),

3,48 (t, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,01 (d, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 1,99 (quin, 2H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 442.

Ejemplo 200 y 201: ácido (+)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

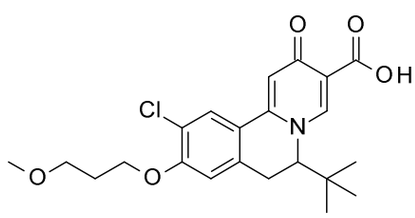


La separación de ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico.

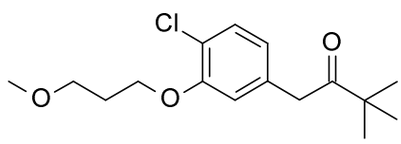
Ejemplo 200: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ: 8,75 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,01 (d, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 1,99 (quin, 2H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 442. $[\alpha]_D^{20}$ = +72,0° (0,100 %, CH_3CN).

Ejemplo 201: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ: 8,75 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,01 (d, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 1,99 (quin, 2H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 442.

Ejemplo 202: ácido 6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

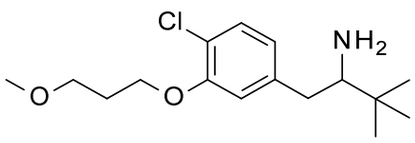


Etapa 1: Preparación de 1-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3,3-dimetil-butan-2-ona



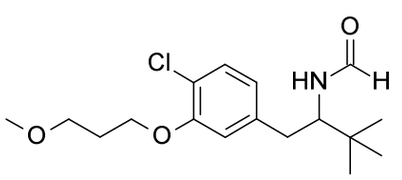
A una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-(3-metoxipropoxi)benceno en bruto (3,08 g, 10 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (92 mg, 0,1 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (116 mg, 0,2 mmol) y t-BuONa (3,17 g, 33 mmol) en THF (20 ml) se le añadió 3,3-dimetilbutan-2-ona (3,0 g, 30 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 ºC durante 3 h con argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 1-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3,3-dimetil-butan-2-ona en bruto (3,35 g) como un aceite de color pardo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2: Preparación de 1-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3,3-dimetil-butan-2-amina



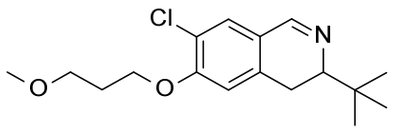
A una mezcla de 1-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3,3-dimetil-butan-2-ona en bruto (3,25 g, 10 mmol) y acetato de amonio (11,55 g, 150 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (1,26 g, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se añadieron a la mezcla, acetato de amonio adicional (11,55 g, 150 mmol) y $NaBH_3CN$ (1,26 g, 20 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se basificó con solución acuosa de NaOH 2 M a pH=12-14. Después la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 1-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3,3-dimetil-butan-2-amina en bruto (2,33 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 3: Preparación de *N*-[1-[[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2,2-dimetil-propil]formamida



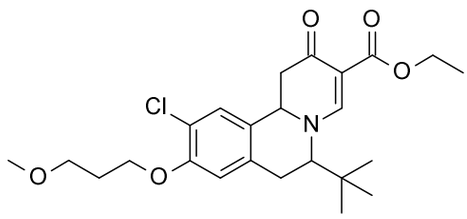
Una solución de 1-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-3,3-dimetil-butan-2-amina en bruto (2,33 g, 7,8 mmol) y ácido fórmico (0,2 ml) en formato de etilo (20 ml) se calentó a 90 ºC durante toda la noche. Se concentró la mezcla y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar *N*-[1-[[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2,2-dimetil-propil]formamida (900 mg) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 3-*terc*-butil-7-cloro-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina



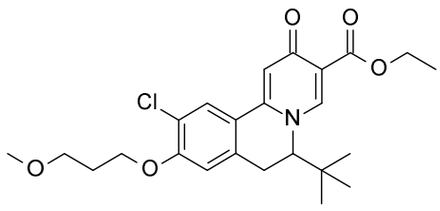
A una solución de *N*-[1-[[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2,2-dimetil-propil]formamida (900 mg, 2,75 mmol) en CH_3CN (10 ml) se le añadió $POCl_3$ (505 mg, 3,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h y después se concentró. El residuo se disolvió en CH_3CN (10 ml) y después se basificó con hidróxido de amonio a 0 ºC. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar 3-*terc*-butil-7-cloro-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (871 mg) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de 6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 3-*terc*-butil-7-cloro-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (871 mg, 2,82 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (1,57 g, 8,46 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a 100 ºC durante 16 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar 6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,44 g) como un aceite de color pardo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

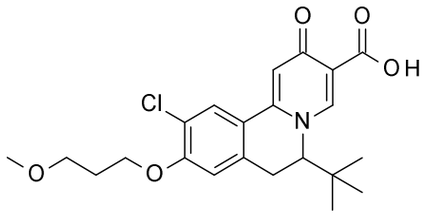
Etapa 6: Preparación de 6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,44 g, 2,82 mmol) y *p*-cloranilo (694 mg, 2,82 mmol) en DME (10 ml) se calentó a 70 ºC durante 3 h con argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O. La capa orgánica separada se lavó con solución acuosa saturada de

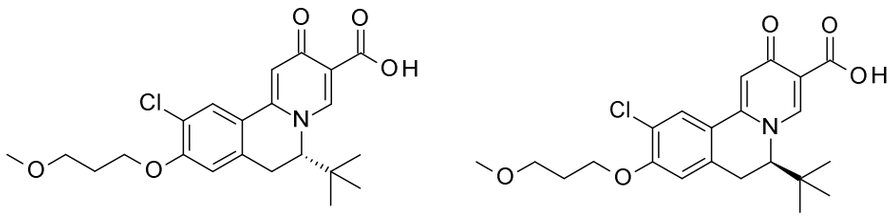
$NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,18 g) como un aceite de color pardo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Preparación de ácido 6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una mezcla de 6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,18 g, 2,82 mmol) en metanol (8 ml) y H_2O (2 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (474 mg, 11,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH=2-3. La mezcla se filtró, y se secó la torta de filtro para dar ácido 6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (450 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.74 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,30 - 4,11 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,08 - 1,96 (m, 2H), 0,74 (s a, 9H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 420.

Ejemplo 203 y 204: ácido (+)-6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



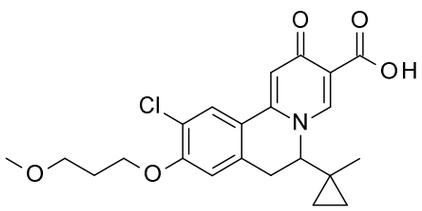
La separación de ácido 6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico.

Ejemplo 203: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ: 8,74 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 3,26

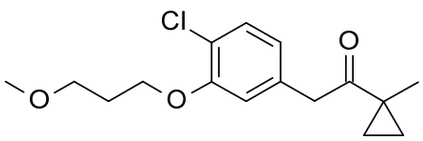
(s, 3H), 2,02 (quin, 2H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 420. $[\alpha]_D^{20}$ = +76,0° (0,100 %, CH_3CN).

Ejemplo 204: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ: 8,74 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,02 (quin, 2H), 0,73 (s, 9H). EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 420.

Ejemplo 205: ácido 10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

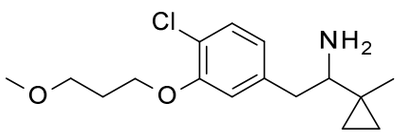


Etapa 1: Preparación de 2-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanona



A una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-(3-metoxipropoxi)benceno en bruto (3,08 g, 10 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (92 mg, 0,1 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (116 mg, 0,2 mmol) y t-BuONa (3,17 g, 33 mmol) en THF (20 ml) se le añadió 1-(1-metilciclopropil)etanona (2,94 g, 30 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 ºC durante 3 h con argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y H_2O. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 2-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanona (2,17 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

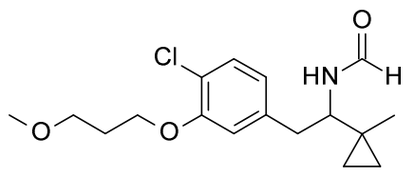
Etapa 2: Preparación de 2-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanamina



A una mezcla de 2-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanona en bruto (2,17 g, 7,33 mmol) y acetato de amonio (8,47 g, 110 mmol) en metanol (40 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (924 mg, 14,66 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después se diluyó con agua (50 ml) y

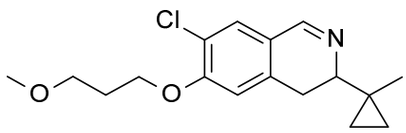
se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 2-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanamina en bruto (1,72 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 3: Preparación de *N*-[2-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etil]formamida



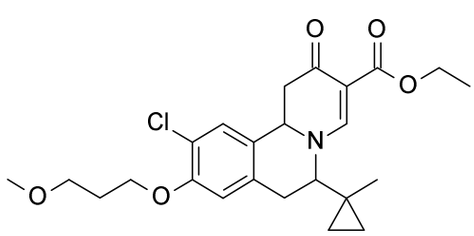
Una solución de 2-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanamina en bruto (1,72 g, 5,8 mmol) y ácido fórmico (0,2 ml) en formato de etilo (20 ml) se calentó a 90 ºC durante toda la noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar *N*-[2-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etil]formamida en bruto (1,91 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de 7-cloro-6-(3-metoxipropoxi)-3-(1-metilciclopropil)-3,4-dihidroisoquinolina



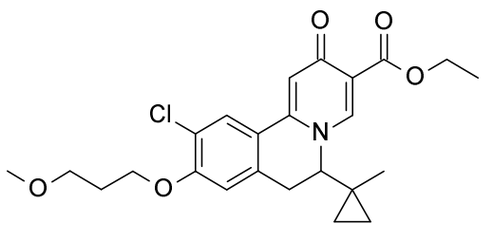
A una solución de *N*-[2-[4-cloro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etil]formamida en bruto (1,91 g, 5,9 mmol) en CH_3CN (20 ml) se le añadió $POCl_3$ (903 mg, 5,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_3CN (10 ml) y después se basificó con hidróxido de amonio a 0 ºC. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 7-cloro-6-(3-metoxipropoxi)-3-(1-metilciclopropil)-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (1,42 g) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de 10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



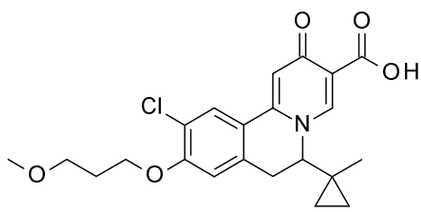
Una mezcla de 7-cloro-6-(3-metoxipropoxi)-3-(1-metilciclopropil)-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (1,42 g, 4,6 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (2,57 g, 13,8 mmol) en etanol (15 ml) se calentó a 100 ºC durante 16 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar 10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (3,90 g) como un aceite de color pardo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 6: Preparación de 10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (3,90 g, 4,6 mmol) y *p*-cloranilo (1,13 g, 4,6 mmol) en DME (20 ml) se calentó a 70 ºC durante 3 h con argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O. La capa orgánica separada se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (3,65 g) como un aceite de color pardo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

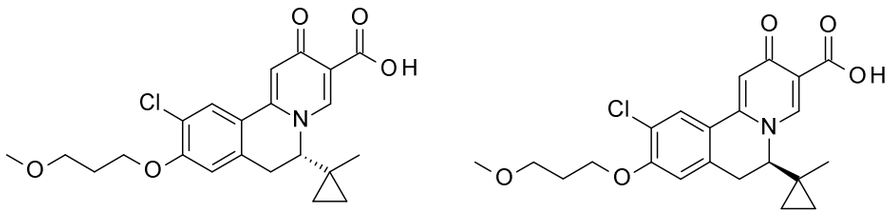
Etapa 7: Preparación de ácido 10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una mezcla de 10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (3,65 g, 4,6 mmol) en metanol (12 ml) y H_2O (3 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (773 mg, 18,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH=2-3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (40 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se precipitó a partir de éter dietílico/etanol para

dar ácido 10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (556 mg) como un sólido de color amarillo. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.82 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 2,02 (t, 2H), 0,83 (d, 1H), 0,63 (s, 3H), 0,53 (d, 1H), 0,48 - 0,33 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 418.

Ejemplo 206 y 207: ácido (+)-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

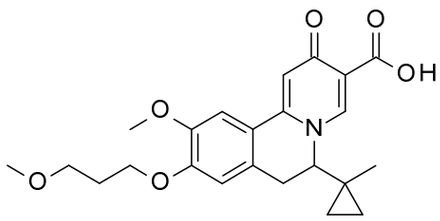


La separación de ácido 10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico.

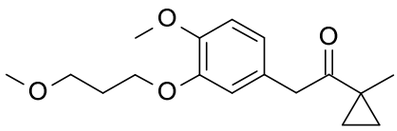
Ejemplo 206: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.81 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H), 3,52 (t, 2H), 3,45 (dd, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,02 (quin, 2H), 0,88 - 0,79 (m, 1H), 0,64 (s, 3H), 0,53 (td, 1H), 0,46 - 0,34 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 418. $[\alpha]_D^{20}$ = +50,0° (0,100 %, CH_3CN).

Ejemplo 207: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.81 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H), 3,52 (t, 2H), 3,45 (dd, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,02 (quin, 2H), 0,88 - 0,79 (m, 1H), 0,64 (s, 3H), 0,53 (td, 1H), 0,46 - 0,34 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 418.

Ejemplo 208: ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

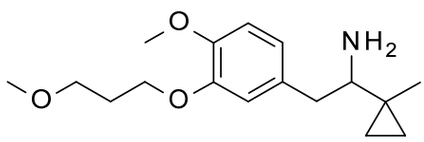


Etapa 1: Preparación de 2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanona



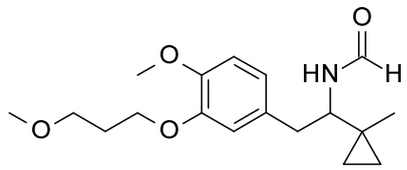
A una mezcla de 4-bromo-1-metoxi-2-(3-metoxipropoxi)benceno en bruto (2,74 g, 10 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (92 mg, 0,1 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (116 mg, 0,2 mmol) y t-BuONa (1,25 g, 13 mmol) en THF (20 ml) se le añadió 1-(1-metilciclopropil)etanona (1,18 g, 12 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 ºC durante toda la noche con argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y H_2O. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanona (1,27 g) como un aceite de color amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanamina



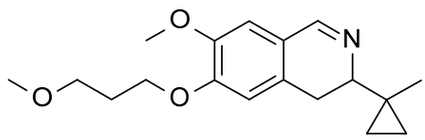
A una mezcla de 2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanona en bruto (1,27 g, 4,3 mmol) y acetato de amonio (4,97 g, 64,5 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (542 mg, 8,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se basificó con solución acuosa de NaOH 2 M a pH=12-14, después se extrajo con CH_2Cl_2 (40 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico 1 M a pH=1-2. La capa acuosa separada se basificó con solución acuosa de NaOH 2 M a pH=12-14, después se extrajo con CH_2Cl_2 (40 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanamina en bruto (820 mg) como un aceite incoloro que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 3: Preparación de *N*-[2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etil]formamida



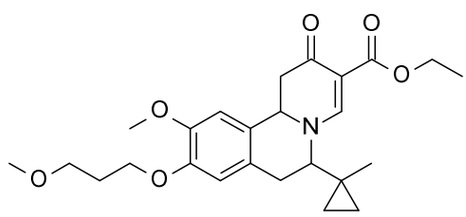
Una solución de 2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etanamina en bruto (820 mg, 2,8 mmol) y ácido fórmico (0,15 ml) en formato de etilo (15 ml) se calentó a 90 ºC durante toda la noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar *N*-[2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etil]formamida en bruto (990 mg) como un aceite incoloro que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de 7-metoxi-6-(3-metoxipropoxi)-3-(1-metilciclopropil)-3,4-dihidroisoquinolina



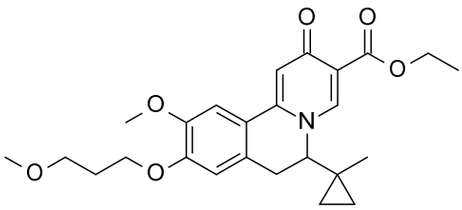
A una solución de *N*-[2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-1-(1-metilciclopropil)etil]formamida en bruto (990 mg, 2,8 mmol) en CH_3CN (10 ml) se le añadió $POCl_3$ (520 mg, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_3CN (10 ml) y se basificó con hidróxido de amonio a 0 ºC. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 7-metoxi-6-(3-metoxipropoxi)-3-(1-metilciclopropil)-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (827 mg) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



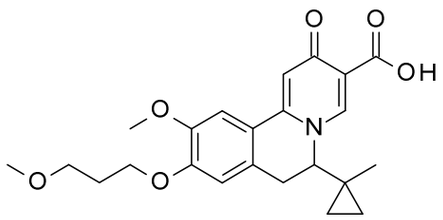
Una mezcla de 7-metoxi-6-(3-metoxipropoxi)-3-(1-metilciclopropil)-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (827 mg, 2,7 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (1,51 g, 8,1 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a 100 ºC durante 16 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,25 g) como un aceite de color pardo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 6: Preparación de 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,25 g, 2,7 mmol) y *p*-cloranilo (664 mg, 2,7 mmol) en DME (10 ml) se calentó a 70 ºC durante 3 h con argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O. La capa orgánica separada se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,19 g) como un aceite de color pardo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

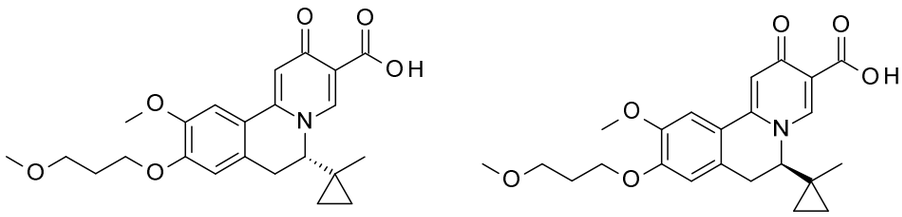
Etapa 7: Preparación de ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una mezcla de 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,19 g, 2,7 mmol) en metanol (8 ml) y H_2O (2 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (454 mg, 10,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y después se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH=2-3, se extrajo con CH_2Cl_2 (40 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se precipitó a partir de éter dietílico/etanol para dar ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (370 mg) como un sólido de color amarillo. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.80 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,17 - 4,04 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16 (dd, 1H), 1,99 (quin, 2H), 0,91 - 0,77 (m, 1H), 0,63 (s, 3H), 0,52 (td, 1H), 0,45 - 0,33 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 414.

Ejemplo 209 y 210: ácido (+)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-

10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

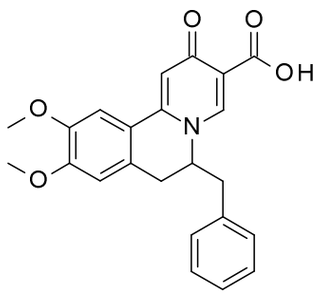


La separación de ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral proporcionó ácido (+)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico.

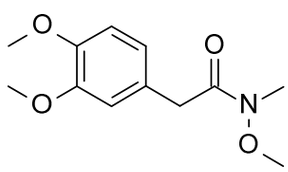
Ejemplo 209: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.80 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16 (dd, 16,6 Hz, 1H), 1,99 (quin, 2H), 0,89 - 0,77 (m, 1H), 0,63 (s, 3H), 0,55 - 0,48 (m, 1H), 0,46 - 0,32 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 414. $[\alpha]_D^{20}$ = +42,0° (0,100 %, CH_3CN).

Ejemplo 210: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.80 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16 (dd, 16,6 Hz, 1H), 1,99 (quin, 2H), 0,89 - 0,77 (m, 1H), 0,63 (s, 3H), 0,55 - 0,48 (m, 1H), 0,46 - 0,32 (m, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 414.

Ejemplo 211: ácido 6-bencil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



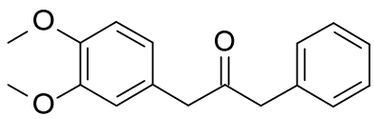
Etapa 1: Preparación de 2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida



A una solución de ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético (25,2 g, 129 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml) se le añadió di(imidazol-1-il)metanona (25,1 g, 155 mmol) en porciones a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC hasta temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción, se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (37,9 g, 387

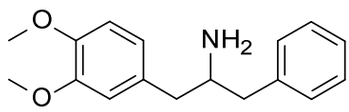
mmol) a 0 ºC, y después se añadió Et_3N (52,1 g, 516 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 2M (100 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se lavó con ácido clorhídrico 2M (50 ml × 5) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (31,2 g) como un aceite de color naranja.

Etapa 2: Preparación de 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-propan-2-ona



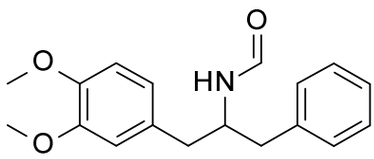
A una solución de 2-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (1,43 g, 6 mmol) en THF (15 ml) se le añadió cloruro de bencilmagnesio (6 ml, 12 mmol) gota a gota a 0 ºC. La mezcla resultante se dejó calentar hasta ta y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La reacción se inactivó mediante solución acuosa saturada de NH_4Cl, y después la mezcla resultante se diluyó con EtOAc y H_2O. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc , y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-propan-2-ona (612 mg) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-propan-2-amina



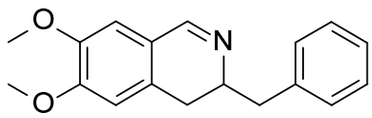
A una mezcla de 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-propan-2-ona (612 mg, 2,3 mmol) y acetato de amonio (2,66 g, 34,5 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (290 mg, 4,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se basificó con solución acuosa de NaOH 2 M a pH=12-14. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (50 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-propan-2-amina en bruto (615 mg) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de *N*-[1-bencil-2-(3,4-dimetoxifenil)etil]formamida



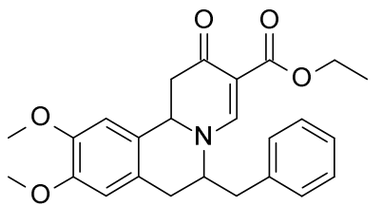
Una solución de 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-propan-2-amina (615 mg, 2,3 mmol) y ácido fórmico (0,15 ml) en formato de etilo (15 ml) se calentó a 90 ºC durante 3 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar *N*-[1-bencil-2-(3,4-dimetoxifenil)etil]formamida en bruto (676 mg) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de 3-bencil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina



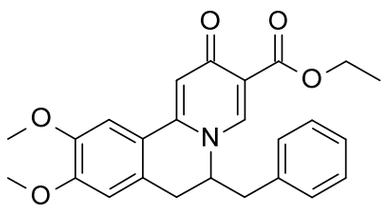
A una solución de *N*-[1-bencil-2-(3,4-dimetoxifenil)etil]formamida (676 mg, 2,3 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió cloruro de difenilfosfinilo (545 mg, 2,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se le añadió a la mezcla cloruro de difenilfosfinilo adicional (545 mg, 2,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante 6 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se basificó con hidróxido de amonio, después se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 3-bencil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (910 mg) como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 6: Preparación de 6-bencil-9,10-dimetoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



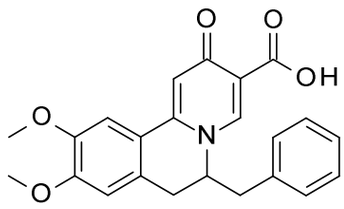
Una mezcla de 3-bencil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (910 mg, 2,3 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (1,28 g, 6,9 mmol) en etanol (10 ml) se sometió a reflujo durante 16 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar 6-bencil-9,10-dimetoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,31 g) como un aceite de color pardo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Preparación de 6-bencil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



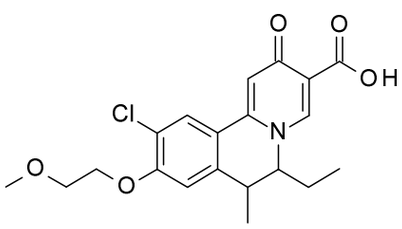
Una mezcla de 6-bencil-9,10-dimetoxi-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,31 g, 2,3 mmol) y *p*-cloranilo (566 mg, 2,3 mmol) en DME (15 ml) se calentó a 70 ºC durante 3 h con argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O. La capa orgánica separada se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 6-bencil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (1,87 g) como un aceite de color pardo oscuro que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 8: Preparación de ácido 6-bencil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

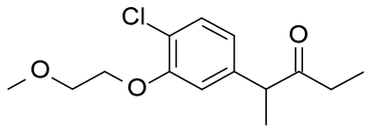


A una solución de 6-bencil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (1,87 g, 2,3 mmol) en metanol (8 ml) y H_2O (2 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (386 mg, 9,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió $LiOH \cdot H_2O$ adicional (386 mg, 9,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se acidificó mediante ácido clorhídrico 1 M a pH=2-3, después se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, seguido de precipitación a partir de *terc*-butil éter de metilo para dar ácido 6-bencil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (56 mg) como un sólido de color blanquecino. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 8.36 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,07 - 4,96 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 2,89 (d, 1H), 2,78 (d, 2H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 392.

Ejemplo 212: ácido 10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

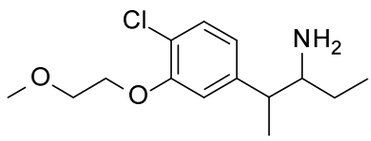


Etapa 1: Preparación de 2-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]pentan-3-ona



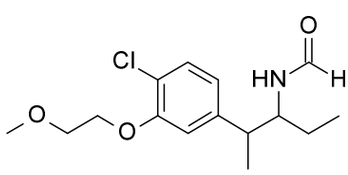
A una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-(3-metoxipropoxi)benceno en bruto (5,06 g, 19,2 mmol), acetato de paladio (43,2 mg, 0,192 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (139,4 mg, 0,384 mmol) y *t*-BuONa (3,68 g, 38,3 mmol) en THF (19,2 ml) se le añadió pentan-3-ona (3,30 g, 38,3 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 ºC durante toda la noche con argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar 2-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]pentan-3-ona (3,29 g) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 2-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]pentan-3-amina



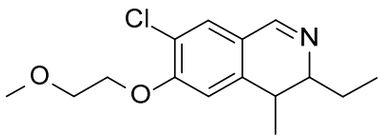
A una mezcla de 2-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]pentan-3-ona (3,29 g, 12,2 mmol) y acetato de amonio (14,1 g, 183 mmol) en metanol (34 ml) se le añadió $NaBH_3CN$ (1,54 g, 24,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después se basificó con solución acuosa de NaOH 2 M a pH=12-14, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 2M, y la capa acuosa separada se basificó con solución acuosa de NaOH 2 M a pH=12-14, se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 2-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]pentan-3-amina (1,40 g) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 3: Preparación de *N*-[2-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-1-etil-propil]formamida



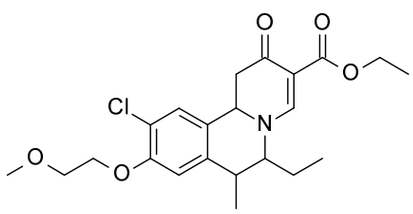
Una solución de 2-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]pentan-3-amina en bruto (1,56 g, 5,8 mmol) y ácido fórmico (0,2 ml) en formato de etilo (20 ml) se calentó a 90 ºC durante 19 h. Se retiró el disolvente a presión reducida para dar *N*-[2-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-1-etil-propil]formamida en bruto (1,76 g) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: Preparación de 7-cloro-3-etil-6-(2-metoxietoxi)-4-metil-3,4-dihidroisoquinolina



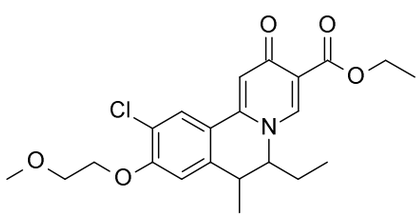
A una solución de *N*-[2-[4-cloro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-1-etil-propil]formamida en bruto (1,76 g, 5,9 mmol) en CH_3CN (12 ml) se le añadió $POCl_3$ (1,07 g, 7,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_3CN (10 ml) y después se basificó con hidróxido de amonio a 0 ºC. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 7-cloro-3-etil-6-(2-metoxietoxi)-4-metil-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (1,43 g) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de 10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



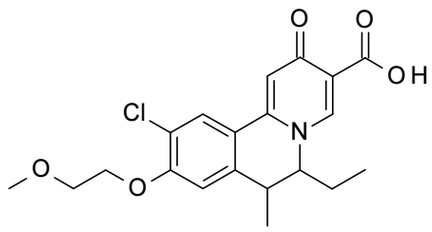
A una solución de 7-cloro-3-etil-6-(2-metoxietoxi)-4-metil-3,4-dihidroisoquinolina en bruto (1,43 g, 5 mmol) y 2-(dimetilaminometilen)-3-oxo-butanoato de etilo (1,39 g, 7,5 mmol) en DMSO (8 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,25 ml, 1 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 ºC durante 5 h con irradiación de microondas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (2,61 g) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 6: Preparación de 10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



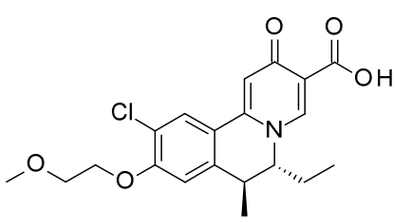
Una mezcla de 10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,61 g, 5 mmol) y *p*-cloranilo (984 mg, 4 mmol) en DME (15 ml) se calentó a 70 ºC durante 1 h con argón. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica separada se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró para dar 10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,70 g) como un aceite de color oscuro que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 7: Preparación de ácido 10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

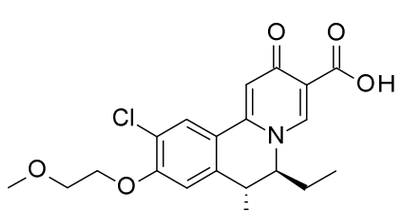


A una mezcla de 10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (2,70 g, 5 mmol) en metanol (16 ml) y H_2O (4 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (840 mg, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH=2-3, y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar ácido 10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 212).

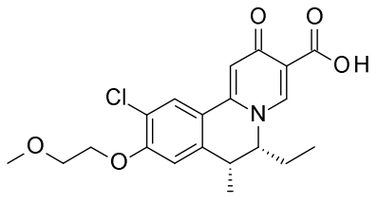
Etapa 8: Preparación de ácido (*6R*,7S)-10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 212A) y ácido (*6R*,7R**)-10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 212B)**



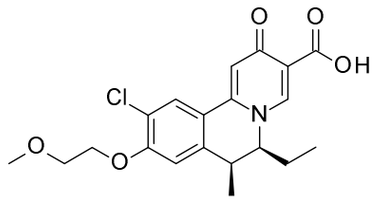
y



Ejemplo 212A



y



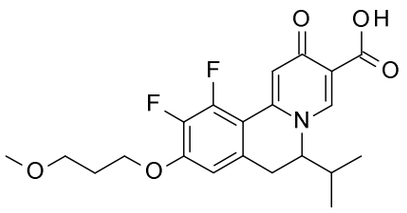
Ejemplo 212B

La purificación y separación de ácido 10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 212) mediante HPLC preparativa produjo ácido (*6R*,7S**)-10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 212A) y ácido (*6R*,7R**)-10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 212B) como un sólido de color blanco.

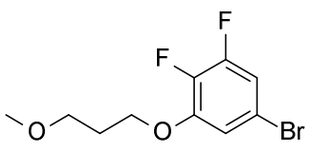
Ejemplo 212A: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) 8,84 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,46 - 3,28 (m, 4H), 1,51 - 1,37 (m, 2H), 1,11 (d, 3H), 0,80 (t, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 392.

Ejemplo 212 B: RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) 8,72 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,41 (m, 3H), 1,12 (m, 1H), 0,71 (m, 3H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 392.

Ejemplo 213: ácido 10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

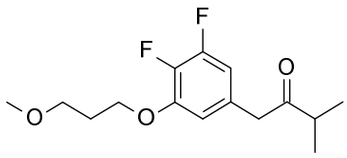


Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1,2-difluoro-3-(3-metoxipropoxi)benceno



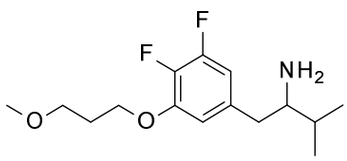
Una mezcla de 5-bromo-2,3-difluoro-fenol (15 g, 71,77 mmol), 1-bromo-3-metoxi-propano (12,1 g, 78,95 mmol) y carbonato de potasio (19,8 g, 143,55 mmol) en DMF (100 ml) se calentó a 85 ºC durante 4 h. La mezcla resultante se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La mezcla orgánica se lavó con agua dos veces, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 5-bromo-1,2-difluoro-3-(3-metoxipropoxi)benceno en bruto como un aceite (18,75 g).

Etapa 2: Preparación de 1-[3,4-difluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona



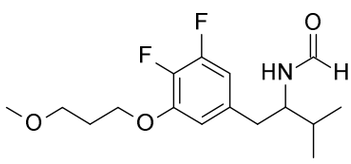
Una mezcla de 5-bromo-1,2-difluoro-3-(3-metoxipropoxi)benceno (18 g, 0,064 mol), 3-metilbutan-2-ona (16,61 g, 0,193 mol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,589 g, 0,00064 mol), Xantphos (0,744 g, 0,00128 mol) y *terc*-butóxido de sodio (20,36 g, 0,212 mol) en THF anhidro se calentó a 60 ºC durante toda la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-[3,4-difluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona en bruto como un aceite (11,1 g).

Etapa 3: Preparación de 1-[3,4-difluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina



A una solución de 1-[3,4-difluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-ona (11,1 g, 0,0388 mol) y acetato de amonio (44,87 g, 0,582 mol) en metanol (200 ml) se le añadió cianoborohidruro de sodio (4,88 g, 0,0776 mol). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo. A la solución resultante se le añadió solución acuosa de NaOH 2,0 M, y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 h. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml × 2) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 1-[3,4-difluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina en bruto (11 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

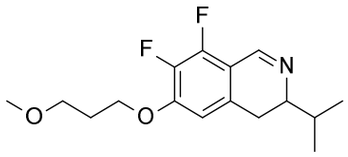
Etapa 4: Preparación de N-[1-[[3,4-difluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida



Una mezcla de 1-[3,4-difluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]-3-metil-butan-2-amina (11 g, 38,33 mmol) y ácido fórmico (50 ml) en 1,4-dioxano (300 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se

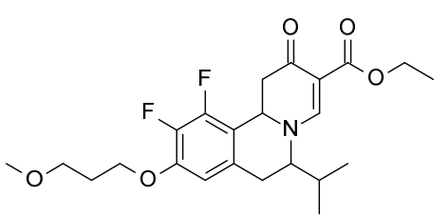
disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$, agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar *N*-[1-[[3,4-difluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida en bruto (12 g) como un sólido de color amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 5: Preparación de 7,8-difluoro-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina



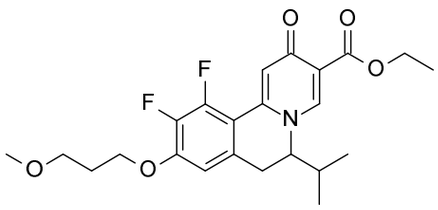
Una mezcla de *N*-[1-[[3,4-difluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]-2-metil-propil]formamida (11,7 g, 37 mmol), $POCl_3$ (6,83 g, 44,6 mmol) en CH_3CN (400 ml) se calentó a 90 ºC durante 3 h. Después la mezcla se concentró, y el residuo se disolvió en CH_3CN (50 ml). La solución se basificó con amoniaco agua a 0 ºC. Después la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 7,8-difluoro-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina en bruto como un aceite de color pardo oscuro (11 g) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 6: Preparación de 10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



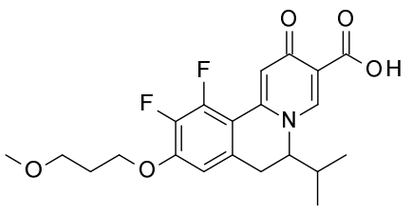
Una mezcla de 7,8-difluoro-3-isopropil-6-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroisoquinolina (11,5 g, 38,7 mmol) y 2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo (21,6 g, 116 mmol) en etanol (300 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Se concentró la mezcla y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. La mitad del residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (3,6 g) como un aceite de color oscuro.

Etapa 7: Preparación de 10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



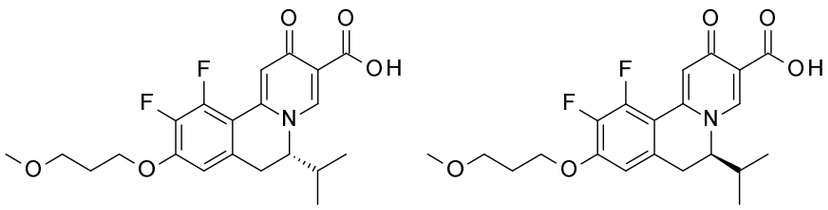
Una mezcla de 10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-1,6,7,11b-tetrahidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (3,6 g, 8,24 mmol) y *p*-cloranilo (2,03 g, 8,24 mmol) en DME (30 ml) se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ (50 ml × 6), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo en bruto (3 g).

Etapa 8: Preparación de ácido 10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



A una solución de 10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 3,45 mmol) en THF (15 ml), metanol (25 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (0,434 g, 10,35 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 4 h, después se acidificó a pH=1-2 con ácido clorhídrico 2 M, y se extrajo con DCM (50 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPCL-prep para dar ácido 10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (103 mg). RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 15.76-16.08 (br, s., 1H), 8,42-8,61 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,69-6,80 (s, 1H), 4,17-4,31 (m, 2H), 3,74-4,01 (m, 1H), 3,60 (s a, 2H), 3,28-3,46 (m, 4H), 3,08-3,20 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 0,80-1,03 (m, 6H). EM obs. (ESI$^+$) [$(M+H)^+$]: 408.

Ejemplo 214 y 215: ácido (+)-10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico y ácido (-)-10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

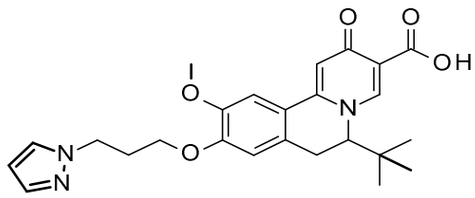


La separación de ácido 10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico por HPLC quiral produjo ácido (+)-10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 214) y ácido (-)-10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (Ejemplo 215).

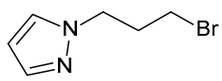
Ejemplo 214: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.93-15.97 (br. s., 1H), 8,51-8,57 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,70-6,78 (s, 1H), 4,18-4,32 (m, 2H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,54-3,66 (m, 2H), 3,38 (s, 4H), 3,07-3,22 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 2H), 1,69-1,83 (m, 1H), 0,82-1,04 (m, 6H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 408. $[\alpha]_D^{20}$ = +70,0°(0,100%, CH_3OH).

Ejemplo 215: RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.80-16.01 (br. s., 1H), 8,39-8,66 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,63-6,86 (s, 1H), 4,16-4,33 (m, 2H), 3,84-4,00 (m, 1H), 3,51-3,67 (m, 2H), 3,39 (s, 4H), 3,05-3,24 (m, 1H), 2,07-2,24 (m, 2H), 1,69-1,87 (m, 1H), 0,76-1,04 (m, 6H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 408.

Ejemplo 216: ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirazol-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

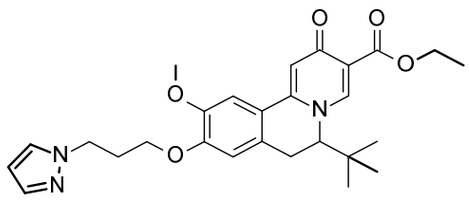


Etapa 1: Preparación de 1-(3-bromopropil)pirazol



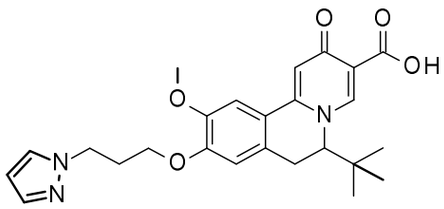
A una mezcla de 1*H*-pirazol (12 g, 29,4 mmol) en acetona (30 ml) se le añadió K_2CO_3 (4,26 g, 30,9 mmol) seguido de 1,3-dibromopropano (29,7 g, 147 mmol). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 16 h. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-(3-bromopropil)pirazol (350 mg) como un aceite de color amarillo.

Etapa 2: Preparación de 6-terc-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirazol-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



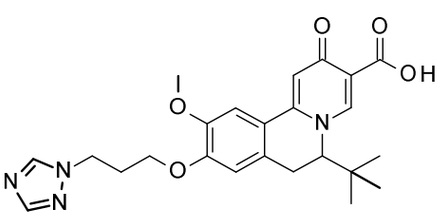
Una mezcla de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (150 mg, 0,40 mmol), K_2CO_3 (167 mg, 1,21 mmol) y 1-(3-bromopropil)pirazol (115 mg, 0,61 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirazol-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (120 mg) como un aceite de color amarillo.

Etapa 3: Preparación de ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirazol-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

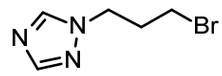


Una mezcla de 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirazol-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (120 mg, 0,25 mmol) y solución acuosa de NaOH 2 M (0,25 ml, 0,50 mmol) en EtOH (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O. La mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH = 3-4. El sólido formado se recogió por filtración, se secó para dar ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirazol-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico(70 mg) como un sólido de color amarillo. RMN^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 0.72 (s, 9 H), 2,26 (m, 2 H), 3,25-3,21 (m, 2 H), 3,89 (s, 3H), 4,04-4,00 (m, 2 H), 4,29 (m, 2 H), 4,54 (m, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 7,46 (m, 3 H), 7,74 (s, 1 H), 8,704 (s, 1 H). EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 452.

Ejemplo 217: ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

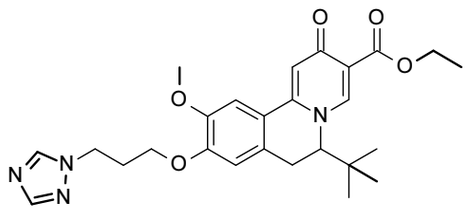


Etapa 1: Preparación de 1-(3-bromopropil)-1,2,4-triazol



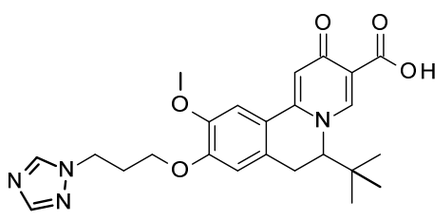
A una solución de 1,3-dibromopropano (14,6 g, 72,5 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 1*H*-1,2,4-triazol (1,32 g, 14,5 mmol). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc. La mezcla resultante se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1-(3-bromopropil)-1,2,4-triazol (300 mg) como un aceite incoloro.

Etapa 2: Preparación de 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (150 mg, 0,40 mmol), K_2CO_3 (167 mg, 1,21 mmol) y 1-(3-bromopropil)-1,2,4-triazol (115 mg, 0,60 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (60 mg) como un sólido de color amarillo.

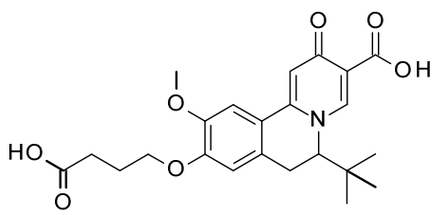
Etapa 3: Preparación de ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



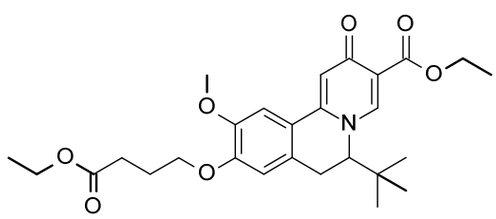
Una mezcla de 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (160 mg, 0,33 mmol) y solución acuosa de NaOH 2,2 M (0,3 ml, 0,66 mmol) en EtOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O. La mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH = 3-4. El sólido formado se recogió mediante filtración y se secó para dar ácido 6-terc-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (51 mg) como

un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 0.72 (s, 9 H), 2,21 - 2,35 (m, 2 H), 3,19 - 3,27 (m, 1 H), 3,32 - 3,35 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,97 - 4,14 (m, 2 H), 4,36 (t, 2 H), 4,56 (d, 1 H), 7,00 - 7,06 (m, 1 H), 7,47 (d, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), EM obs. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]: 453.

Ejemplo 218: ácido 6-*terc*-butil-9-(3-carboxipropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico

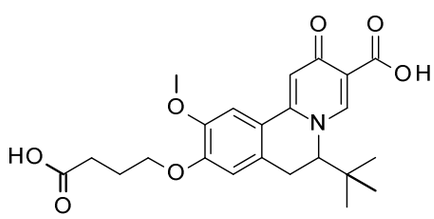


Etapa 1: Preparación de 6-terc-butil-9-(4-etoxi-4-oxo-butoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-*terc*-butil-9-hidroxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,27 mmol), K_2CO_3 (112 mg, 0,81 mmol) y 4-bromobutanoato de etilo (79 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 6-*terc*-butil-9-(4-etoxi-4-oxo-butoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (92 mg) como un aceite de color amarillo.

Etapa 2: Preparación de ácido 6-terc-butil-9-(3-carboxipropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico



Una mezcla de 6-*terc*-butil-9-(4-etoxi-4-oxo-butoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxilato de etilo (138 mg, 0,28 mmol) y solución acuosa de NaOH 1,9 M (0,6 ml, 1,14 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O. La mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH = 3-4. El sólido formado se

recogió mediante filtración y se secó para dar ácido 6-*terc*-butil-9-(3-carboxipropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico (54 mg) como un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 0.72 (s, 9 H), 1,96 (m, 2 H), 2,38 (t, 2 H), 3,14 - 3,29 (m, 1 H), 3,31 - 3,41 (m, 1 H), 3,82 - 3,91 (m, 3 H), 4,00 - 4,12 (m, 2 H), 4,56 (d, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,46 (d, 2 H), 8,71 (s, 1 H), EM obs. (ESI^+) [$(M+H)^+$]: 430.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo 219 materiales y métodos

Línea celular de VHB

Las células HepG2.2.15 (Acs et al. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 84, (1987), 4641-4), una línea celular que expresa VHB de manera constitutiva, se cultivaron en medio DMEM+Glutamax (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.), suplementado con suero fetal bovino 10 % (Invitrogen) y G418 (Invitrogen) a una concentración final de 200 mg/l y se mantuvieron con CO_2 al 5 % a 37 ℃.

Ensayo de HBsAg

Las células HepG2.2.15 se sembraron por duplicado en placas blancas de 96 pocillos a 1,5 x 10^4 células/pocillo. Las células se trataron con una serie de tres diluciones en serie de los compuestos en DMSO. La concentración final de DMSO en todos los pocillos fue del 1 % y se usó DMSO como control sin fármaco.

Se usó el kit inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA) de HBsAg (Autobio Diagnostics Co., Zhengzhou, China, Número de Catálogo: CL0310-2) para medir los niveles de antígenos de VHB secretados semi-cuantitativamente. Para la detección se usaron 50 µl/pocillo de sobrenadante e cultivo y se cuantificó el HBsAg usando el kit de inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA) de HBsAg (Autobio Diagnostics Co., Zhengzhou, China, Número de catálogo: CL0310-2), se transfirieron 50 µl del sobrenadante a la placa de ensayo de CLIA y se añadieron 50 µl de reactivo de conjugado de encima a cada pocillo. Las placas se sellaron y se agitaron suavemente durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla sobrenadante-enzima se desechó y los pocillos se lavaron 6 veces con 600 µl de PBS. El líquido residual se retiró emplacando la placa CLIA con el lado derecho hacia abajo sobre papel de tejido absorbente. Se añadieron 25 µl sustratos A y B a cada pocillo. La luminancia se midió usando un luminómetro (Mithras LB 940 Multimode Microplate Reader) después de 10 minutos de incubación. Se generaron las curvas de respuesta a dosis y se extrapoló el valor de CI_{50} usando la suite informática E-WorkBook (ID Business Solutions Ltd., Guildford, R.U.). La CI_{50} se definió como la concentración de compuesto (o dilución log media condicionada) a la que la

secreción de HBsAg se redujo en un 50 % en comparación con el control sin fármaco.

Se ensayó la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir HBsAg tal como se describe en el presente documento. Los Ejemplos se ensayaron en el ensayo anterior y se encontró que tenían CI_{50} de aproximadamente 0,0003 µM a aproximadamente 30,0 µM. Se descubrió que los compuestos particulares de fórmula I tenían una CI_{50} de aproximadamente 0,0003 µM a aproximadamente 0,1 µM. Se descubrió que los compuestos más particulares de fórmula I tenían una CI_{50} de aproximadamente 0,0003 µM a aproximadamente 0,010 µM. Los resultados del ensayo de HBsAg se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1: Datos de actividad de compuestos particulares

Ejemplo Nº	CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (µM)
1	0,013	2	7,2	3	4,6	4	0,098
5	0,018	6	0,006	7	1,9	8	0,15
9	0,015	10	1,24	11	0,017	12	5,2
13	0,09	14	0,014	15	0,016	16	0,015
17	0,19	18	9,47	19	0,25	20	0,22
21	0,45	22	0,039	23	0,012	24	1,35
25	0,155	26	1,65	27	0,056	28	0,029
29	1,95	30	0,024	31	0,009	32	0,075
33	0,008	34	0,004	35	1,39	36	0,053
37	0,008	38	1,81	39	0,016	40	0,013
41	5,77	42	0,057	43	0,046	44	5,46
45	0,104	46	0,044	47	3,40	48	0,024
49	0,015	50	0,40	51	3,9	52	0,17
53	1,54	54	0,13	55	0,72	56	3,3
57	0,17	58	3,86	59	4,75	60	1,24
61	6,02	62	0,99	63	7,18	64	24,9
65	0,32	66	0,43	67	0,38	68	5,67

Ejemplo Nº	CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (µM)
69	1,30	70	0,07	71	0,037	72	11,98
73	0,14	74	0,14	75	1,11	76	0,35
77	0,83	78	0,021	79	0,004	80	0,19
81	0,33	82	5,27	83	5,60	84	7,67
85	29,0	86	1,20	87	1,55	88	0,02
89	0,008	90	0,01	91	0,50	92	0,23
93	0,19	94	0,41	95	7,83	96	0,049
97	0,07	98	0,016	99	0,016	100	5,4
101	0,045	102	0,042	103	3,42	104	0,018
105	0,016	106	7,31	107	0,012	108	0,003
109	0,061	110	0,052	111	0,04	112	0,14
113	0,64	114	0,15	115	0,029	116	0,033
117	0,91	118	0,004	119	0,33	120	0,002
121	0,002	122	0,69	123	0,009	124	0,002
125	3,15	126	0,008	127	0,008	128	0,67
129	0,012	130	1,54	131	0,001	132	0,001
133	0,33	134	0,007	135	0,004	136	0,40
137	0,015	138	0,009	139	0,129	140	0,031
141	0,007	142	0,004	143	0,19	144	0,026
145	0,006	146	0,52	147	0,030	148	0,005
149	0,002	150	0,002	151	0,16	152	0,002
153	0,001	154	0,12	155	0,002	156	0,001
157	0,17	158	0,003	159	0,066	160	0,018
161	0,009	162	0,002	163	0,35	164	0,003
165	1,55	166	0,006	167	0,011	168	0,006

Ejemplo Nº	CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	CI_{50} (µM)
169	0,19	170	0,008	171	0,42	172	0,002
173	0,021	174	2,42	175	0,033	176	0,003
177	1,38	178	0,063	179	0,038	180	0,004
181	0,012	182	0,016	183	0,002	184	0,001
185	0,055	186	0,02	187	0,013	188	0,22
189	0,018	190	0,006	191	0,19	192	0,01
193	0,003	194	0,27	195	0,057	196	0,12
197	0,003	198	0,23	199	0,033	200	0,024
201	14,2	202	0,002	203	0,0003	204	0,14
205	0,001	206	0,001	207	0,040	208	0,002
209	0,001	210	0,092	211	8,25	212A	0,33
212B	0,029	213	0,024	214	0,015	215	1,14
216	0,006	217	0,034	218	0,145		

Ensayo de ADN de VHB

El ensayo emplea qPCR en tiempo real (TaqMan) para medir directamente el número de copias de ADN de VHB extracelular. Las células HepG2.2.15 se emplacaron en placas de microtitulación de 96 pocillos. Solo se utilizaron los pocillos interiores para reducir los "efectos de borde" observados durante el cultivo celular, los pocillos exteriores se rellenaron con medio completo para ayudar a minimizar la evaporación de la muestra. Al día siguiente, las células HepG2.2.15 se lavaron y el medio se sustituyó con medio completo que contenía varias concentraciones de un compuesto de ensayo por triplicado. Se usó 3TC como control positivo, mientras que solo se añadió medio a las células como control negativo (control de virus, VC). Tres días después, el medio de cultivo se sustituyó con medio fresco que contenía el fármaco diluido de manera adecuada. Seis días después de la administración inicial del compuesto de ensayo, se recogió el sobrenadante del cultivo celular, se trató con pronasa y después se usó en un ensayo de qPCR en tiempo real/TaqMan para determinar el número de copias de ADN de VHB. La actividad antiviral se calculó a partir de la reducción en los niveles de ADN de VHB (CI_{50}).

Se ensayó la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir el ADN de VHB tal como se describe en el presente documento. Los ejemplos se ensayaron en el ensayo anterior y se descubrió que tenían una CI_{50} por debajo de 0,13 µM. Se descubrió que los compuestos particulares de fórmula I tenían una CI_{50} por debajo de 0,010 µM.

Los resultados del ensayo de ADN de VHB se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2: Actividad anti-producción de ADN de VHB en células HepG2.2.15

Ejemplo Nº	CI_{50} (nM),
5	0,009
6	0,006
76	0,13
78	0,004
11	0,004
30	0,002
33	0,003
79	0,002
99	0,003
108	0,002
119	0,002
121	< 0,0001
124	< 0,0001
190	0,002
206	0,0001
209	0,0003

(Texto en Chino) PARA NOTARIZACION

Caso No. 31986

CONTRATO DE CESIÓN

Yo / nosotros, el (los) suscrito(s)

Inventor(es)	**Empleado(s) por:**
Xingchun Han, ciudadano chino Edificio No. 5, Lane 720 Cailun Road, Shangai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd
Min Jiang, ciudadano chino Edificio No. 5, Lane 720 Cailun Road, Shangai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd
Chungen Liang, ciudadano chino Edificio No. 5, Lane 720 Cailun Road, Shangai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd
Jianping Wang, ciudadano chino Edificio No. 5, Lane 720 Cailun Road, Shangai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd
Yongguang Wang, ciudadano chino Edificio No. 5, Lane 720 Cailun Road, Shangai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd
Zhanguo Wang, ciudadano chino Edificio No. 5, Lane 720 Cailun Road, Shangai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd
Song Yang, ciudadano chino Edificio No. 5, Lane 720 Cailun Road, Shangai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd
Chengang Zhou, ciudadano chino Edificio No. 5, Lane 720 Cailun Road, Shangai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd

en adelante los CEDENTES, por la presente declaramos que somos los inventores únicos/conjuntos junto con

Inventor(es)	**Empleado(s) por:**
Hassan Javanbakht	Hoffmann-La Roche Inc.
Robert James Weikert	Hoffmann-La Roche Inc.

en adelante los COINVENTORES

de la invención titulada:

NUEVAS DIHIDROQUINOLIZINONAS PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

para la cual se presentó(aron) una(s) solicitud(es) de prioridad ante

la Oficina de Patentes

Oficina Estatal de Propiedad Intelectual de la República Popular de China

Como se describe a continuación:

Caso	**País**	**Fecha de Presentación**	**No. de Serie**
31986	PCT	Enero 30, 2014	PCT / CN2014 / 07 1854

Los CEDENTES reconocen el traspaso mencionado a favor de

Roche R&D Center (China) Ltd.
Edificio No. 5, Lane 720 Cailun Road
Shangai 201203
China

Caso No. 31986 PARA NOTARIZACIÓN

en adelante el CESIONARIO, de la totalidad de los derechos, propiedad sobre y participación en, y en lo que se derive de las invenciones divulgadas en las solicitudes de prioridad mencionadas, por ministerio de la ley, contrato, o de otra manera.

En la medida en que los derechos, la propiedad y participación de los CEDENTES en y sobre y aquellos que se derivan de las invenciones divulgadas en la (s) solicitud(es) de patente(s) antes mencionadas no hayan sido traspasadas a favor de un CESIONARIO, los CEDENTES de la presente ceden a favor del CESIONARIO la totalidad de los derechos, propiedad sobre y participación en, y en lo que se derive de las invenciones divulgadas en las solicitudes de prioridad mencionadas, incluyendo el derecho de reivindicar prioridad.

La cesión de los derechos de los COINVENTORES está sujeta a un acuerdo de cesión por separado. Los CEDENTES expresamente aprueban dicha cesión.

El CESIONARIO en virtud de la cesión de los mismos, tendrá el derecho exclusivo y está plenamente facultado para reivindicar la prioridad de la(s) solicitud(es) antes mencionadas, para solicitar, obtener, y ser el propietario de las patentes en todo el mundo a su propio nombre y a su propio costo para reivindicar prioridad sobre y basado en todo o en parte sobre la(s)

solicitud(es) de prioridad, para conservar cualquier patente otorgada sobre ello, y para descontinuar cualesquiera patentes o solicitudes de patente en la forma en que lo considere conveniente.

EL (LOS) CEDENTE(S)

Shangai, 2014 05 05 Lugar, fecha	(Firmado) Xingun Han
Shangai, 2014 05 05 Lugar, fecha	(Firmado) Min Jiang
Shangai, 2014 05 05 Lugar, fecha	(Firmado) Chungen Liang
Shangai, 2014 05 05 Lugar, fecha	(Firmado) Jianping Wang
Shangai, 2014 05 05 Lugar, fecha	(Firmado) Yongguang Wang
Shangai, 2014 05 05 Lugar, fecha	(Firmado) Zhanguo Wang
Shangai, 2014 05 05 Lugar, fecha	(Firmado) Song Yang
Shangai, 2014 05 05 Lugar, fecha	(Firmado) Chengang Zhou

EL CESIONARIO

Roche R&D Center (China)

Shangai, 2014 05 05
Lugar, fecha

(Firmado)
(ilegible)

(Texto en chino)

Traducción

CERTIFICADO NOTARIAL

(2014) H. D. Z. W. Z. No. 30971

Solicitante:

HAN Xingchun, hombre, nacido el 10 de septiembre, 1975

No. Identificación.: 220303197509100218

JIANG, Min hombre, nacido el 12 de julio, 1982

No. Identificación.: 433127198207127813

LIANG, Chungen hombre, nacido el 16 de marzo, 1970
No. Identificación.: 36011119700316005X

WANG, Jianping hombre, nacido el 29 de diciembre, 1980
No. Identificación.: 310107198012290439

WANG, Yongguang hombre, nacido el 2 de junio, 1981
No. Identificación.: 412723198106029053

WANG, Zhanguo hombre, nacido el 29 de noviembre, 1974
No. Identificación.: 150103197411290014

YANG, Song hombre, nacido el 10 de febrero, 1975
No. Identificación.: 340304197502105016

ZHOU, Chengang hombre, nacido el 6 de noviembre, 1976
No. Identificación.: 320211197611064510

STELLA XIAOXING XU mujer, nacida el 28 de abril, 1970
Pasaporte Norteamericano No. 488203880

Asunto Notarizado: Firmas

Por el presente se certifica que HAN Xingchun, JIANG, Min, LIANG, Chungen, WANG, Jianping, WANG, Yongguang, WANG, Zhanguo, YANG, Song, ZHOU, Chengang y STELLA XIAOXING XU han estampado sus firmas en el documento anterior en idioma extranjero ante el notario público en Shangai, el 5 de mayo, 2014.
SHEN Yuming (Sello)
Notario Público
República Popular de China
Oficina del Notario Público de Shangai Oriental (Sello)
Junio 12, 2014
1 1 49455816

31986

→ R R D C C

公 证 书

中华人民共和国上海市东方公证处

Case No. 31986 TO BE NOTARIZED

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)	Employed by:
Xingchun Han, a Chinese citizen Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd
Min Jiang, a Chinese citizen Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd
Chungen Liang, a Chinese citizen Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd
Jianping Wang, a Chinese citizen Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd
Yongguang Wang, a Chinese citizen Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd
Zhanguo Wang, a Chinese citizen Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd
Song Yang, a Chinese citizen Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd
Chengang Zhou, a Chinese citizen Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203, China	Roche R&D Center (China) Ltd

hereinafter ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are joint inventor(s) together with

Inventor(s)	Employed by:
Hassan Javanbakht	Hoffmann-La Roche Inc.
Robert James Weikert	Hoffmann-La Roche Inc.

hereinafter CO-INVENTOR(S)

of the invention entitled:

NOVEL DIHYDROQUINOLIZINONES FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION

for which (a) priority application(s) was (were) filed with the

Patent Office
State Intellectual Property Office of the People's Republic of China

as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
31986	PCT	30 January 2014	PCT/CN2014/071854

ASSIGNOR(S) acknowledge(s) the previous transfer to

Roche R&D Center (China) Ltd.
Building 5, No. 720, Cailun Road
Shanghai, 201203
China

hereinafter ASSIGNEE, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the inventions disclosed in the priority application(s) set forth above by operation of law, contract, or otherwise.

As far as right, title, and interest of the ASSIGNOR(S) in, to, and deriving from the inventions disclosed in the patent application(s) set forth above may not have been transferred to ASSIGNEE, ASSIGNOR(S) herewith assign(s) to ASSIGNEE all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention and to the above priority application(s), including the right to claim priority.

The assignment of the rights of the CO-INVENTOR(S) is subject to a separate assignment agreement. ASSIGNOR(S) explicitly approve(s) that assignment.

ASSIGNEE by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to claim priority of the priority application(s) set forth above, to apply for, obtain, and own patents worldwide in its own name and at its own costs that claim priority to and are based in whole or in part on the priority application(s), to maintain any patent granted thereupon and to discontinue any patents or patent applications as it deems appropriate.

ASSIGNOR(S)

Shanghai, 2014.05.05 Place, Date	Xingchun Han Xingchun Han
上海 Shanghai, 2014/05/05 Place, Date	Min Jiang Min Jiang
Shanghai, 2014.05.05 Place, Date	Chungen Liang Chungen Liang
Shanghai, 2014.05.05 Place, Date	Jianping Wang Jianping Wang
Shanghai 2014.05.05 Place, Date	Yongguang Wang Yongguang Wang
上海 Shanghai, 2014/05/05 Place, Date	王章国 Zhanguo Wang Zhanguo Wang
Shanghai 2014-5-5 Place, Date	I Song Yang Song Yang
Shanghai, 2014/05/05 Place, Date	Chengang Zhou Chengang Zhou

ASSIGNEE

Roche R&D Center (China) Ltd.

Shanghai, 5/5/2014 Place, Date	

公　　证　　书

(2014)沪东证外字第 30971 号

申请人：韩兴春，男，一九七五年九月十日出生
公民身份号码：220302197509100218
江敏，男，一九八二年七月十二日出生
公民身份号码：433127198207127813
梁春根，男，一九七〇年三月十六日出生
公民身份号码：36011119700316005X
王剑平，男，一九八〇年十二月二十九号出生
公民身份号码：310107198012290439
王永光，男，一九八一年六月二日出生
公民身份号码：412723198106029053
王占国，男，一九七四年十一月二十九日出生
公民身份号码：150103197411290014
杨松，男，一九七五年二月十日出生
公民身份号码：340304197502105016
周辰刚，男，一九七六年十一月六日出生
公民身份号码：320211197611064510
STELLA XIAOXING XU，女，一九七〇年四月二十八日出生
美国护照号码：488203880

公证事项：签名

兹证明韩兴春、江敏、梁春根、王剑平、王永光、王占国、杨松、周辰刚、STELLA XIAOXING XU 于二〇一四年五月五日在上海市，在本公证员的面前，在前面的外文文件上签名。

中华人民共和国上海市东方公证处

公证员

二〇一四年六月十二日

上海市东方公证处

Translation

NOTARIAL CERTIFICATE

(2014)H.D. Z.W.Z.No.30971

Applicant:

HAN Xingchun, male, born on September 10, 1975
Citizen ID No.: 220302197509100218
JIANG Min, male, born on July 12, 1982
Citizen ID No.: 433127198207127813
LIANG Chungen, male, born on March 16, 1970
Citizen ID No.: 360111197003160O5X
WANG Jianping, male, born on December 29, 1980
Citizen ID No.: 310107198012290439
WANG Yongguang, male, born on June 2, 1981
Citizen ID No.: 412723198106029053
WANG Zhanguo, male, born on November 29, 1974
Citizen ID No.: 150103197411290014
YANG Song, male, born on February 10, 1975
Citizen ID No.: 340304197502105016
ZHOU Chengang, male, born on November 6, 1976
Citizen ID No.: 320211197611064510
STELLA XIAOXING XU, female, born on April 28, 1970, American
Passport No.: 488203880

Notarized Matter: Signature

This is to certify that HAN Xingchun, JIANG Min, LIANG Chungen, WANG Jianping, WANG Yongguang, WANG Zhanguo, YANG Song, ZHOU Chengang, and STELLA XIAOXING XU affixed signatures to the foregoing foreign language document before the notary public in Shanghai on May 5, 2014.

SHEN Yuming (Seal)
Notary Public

The People's Republic of China
Shanghai Oriental Notary Public Office
(Seal)

June 12, 2014

Caso No. 31986 PARA NOTARIZACION

CONTRATO DE CESIÓN

Yo / nosotros, el (los) suscrito(s)

Inventor(es)	**Empleado(s) por:**
Robert James Weikert ciudadano de EE. UU. Rheingasse 66, CH-4058 Basilea, Suiza	Hoffmann-La Roche Inc.
Hassan Javanbakht, ciudadano canadiense Aeschenvorstadt 50, CH-4051 Basilea, Suiza	Hoffmann-La Roche Inc.

en adelante los CEDENTES, por medio de la presente declaramos que somos los inventores conjuntos junto con

Inventor(es)	**Empleado(s) por:**
Xingchun Han	Roche R&D Center (China) Ltd
Min Jiang	Roche R&D Center (China) Ltd
Chungen Liang	Roche R&D Center (China) Ltd
Jianping Wang	Roche R&D Center (China) Ltd
Yongguang Wang	Roche R&D Center (China) Ltd
Zhanguo Wang	Roche R&D Center (China) Ltd
Song Yang	Roche R&D Center (China) Ltd
Chengang Zhou	Roche R&D Center (China) Ltd

en adelante los COINVENTORES

de la invención titulada:

NUEVAS DIHIDROQUINOLIZINONAS PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

para la cual se presentó(aron) una(s) solicitud(es) de prioridad ante

la Oficina de Patentes

Oficina Estatal de Propiedad Intelectual de la República Popular de China

Como se describe a continuación:

Caso	**País**	**Fecha de Presentación**	**No. de Serie**
31986	PCT	Enero 30, 2014	PCT / CN2014 / 07 1854

Los CEDENTES reconocen el traspaso mencionado a favor de

Hoffman –La Roche Inc.
340 Kingsland Street
Nutley, Nueva Jersey 07110
Estados Unidos de América

en adelante el CESIONARIO, de la totalidad de los derechos, propiedad sobre y participación en, y en lo que se derive de las invenciones divulgadas en las solicitudes de prioridad mencionadas, por ministerio de la ley, contrato, o de otra manera.

En la medida en que los derechos, la propiedad y participación de los CEDENTES en y sobre y aquellos que se derivan de las invenciones divulgadas en la (s) solicitud(es) de patente(s) antes mencionadas no hayan sido traspasadas a favor de un CESIONARIO, los CEDENTES de la presente ceden a favor del CESIONARIO la totalidad de los derechos, propiedad sobre y participación en, y en lo que se derive de las invenciones divulgadas en las solicitudes de prioridad mencionadas, incluyendo el derecho de reivindicar prioridad.

La cesión de los derechos de los COINVENTORES está sujeta a un acuerdo de cesión por separado. Los CEDENTES expresamente aprueban dicha cesión.

Caso No. 31986 PARA NOTARIZACION

El CESIONARIO en virtud de la cesión de los mismos, tendrá el derecho exclusivo y está plenamente facultado para reivindicar la prioridad de la(s) solicitud(es) antes mencionadas, para solicitar, obtener, y ser el propietario de las patentes en todo el mundo a su propio nombre y a su propio costo para reivindicar prioridad sobre y basado en todo o en parte sobre la(s) solicitud(es) de prioridad, para conservar cualquier patente otorgada sobre ello, y para descontinuar cualesquiera patentes o solicitudes de patente en la forma en que lo considere conveniente.

LOS CEDENTES

Basilea, Suiza, Abril 29, 2014	(Firmado)
Lugar, fecha	Hassan Javanbakht
Basilea, Suiza, Abril 29, 2014	(Firmado)
Lugar, fecha	Robert James Weikert

EL CESIONARIO **Hoffmann La-Roche, Inc.**

Newark, NJ, Agosto 28, 2014	(Firmado)
Lugar, fecha	George M. Gould
	Firmante Autorizado

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de Basilea-Stadt (Suiza), Stefan Schönberger, por medio de la presente legaliza las siguientes firmas de:

Señor **Hassan Javanbakht**, ciudadano de canadiense residente en Basilea, (Suiza), y

Señor **Robert James Weikert**, ciudadano estadounidense, residente en Basilea, (Suiza).

Legalización basada en la comparación con las firmas auténticas.

Basilea (Suiza), hoy 15 (quince) de agosto 2014 (dos mil catorce).
(Firmado) (Sello Notarial Stefan Schönberger, Notario de Basilea)
BV 320 / 2014

CERTIFICADO DE RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Essex)DJ

El 28 de agosto, 2014, ante mí, Charlene B. O'Connor, Notario Público en y para dicho condado, compareció personalmente George M. Gould, Firmante Autorizado de Hoffmann La-Roche, Inc. quien se identificó como el firmante del documento adjunto descrito como: Contrato de Cesión para el Caso No. 31986.

Certifico bajo la pena de perjurio bajo las leyes del Estado de Nueva Jersey que el parágrafo anterior es verdadero y correcto.

DA FE mi firma y sello oficial

(Firmado) Charlene B. O'Connor

Notario Público de Nueva Jersey

Mi comisión vence en mayo 1, 2019

(Sello: CHARLENE B. O'CONNOR, NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY, Mi comisión vence en mayo 1, 2019)

#2127331 v1

111890-84233

Case No. 31986 TO BE NOTARIZED

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)	**Employed by:**
Robert James Weikert, a US citizen Rheingasse 66, CH-4058 Basel, Switzerland	Hoffmann-La Roche Inc.
Hassan Javanbakht, a Canadian citizen Aeschenvorstadt 50, CH-4051 Basel, Switzerland	Hoffmann-La Roche Inc.

hereinafter ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are joint inventor(s) together with

Inventor(s)	**Employed by:**
Xingchun Han	Roche R&D Center (China) Ltd
Min Jiang	Roche R&D Center (China) Ltd
Chungen Liang	Roche R&D Center (China) Ltd
Jianping Wang	Roche R&D Center (China) Ltd
Yongguang Wang	Roche R&D Center (China) Ltd
Zhanguo Wang	Roche R&D Center (China) Ltd
Song Yang	Roche R&D Center (China) Ltd
Chengang Zhou	Roche R&D Center (China) Ltd

hereinafter CO-INVENTOR(S)

of the invention entitled:

NOVEL DIHYDROQUINOLIZINONES FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION

for which (a) priority application(s) was (were) filed with the

Patent Office
State Intellectual Property Office of the People's Republic of China

as outlined below:

Case No.	**Country**	**Filing Date**	**Serial No.**
31986	PCT	30 January 2014	PCT/CN2014/071854

ASSIGNOR(S) acknowledge(s) the previous transfer to

Hoffmann-La Roche Inc.
340 Kingsland Street
Nutley, New Jersey 07110
USA

hereinafter ASSIGNEE, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the inventions disclosed in the priority application(s) set forth above by operation of law, contract, or otherwise.

As far as right, title, and interest of the ASSIGNOR(S) in, to, and deriving from the inventions disclosed in the patent application(s) set forth above may not have been transferred to ASSIGNEE, ASSIGNOR(S) herewith assign(s) to ASSIGNEE all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention and to the above priority application(s), including the right to claim priority.

The assignment of the rights of the CO-INVENTOR(S) is subject to a separate assignment agreement. ASSIGNOR(S) explicitly approve(s) that assignment.

ASSIGNEE by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to claim priority of the priority application(s) set forth above, to apply for, obtain, and own patents worldwide in its own name and at its own costs that claim priority to and are based in whole or in part on the priority application(s), to maintain any patent granted thereupon and to discontinue any patents or patent applications as it deems appropriate.

ASSIGNOR(S)

Basel, Switzerland, April 29, 2014
Place, Date

Hassan Javanbakht
Hassan Javanbakht

Basel, Switzerland, April 29, 2014
Place, Date

Robert James Weikert
Robert James Weikert

ASSIGNEE

Hoffmann-La Roche Inc.

Newark, NJ August 28, 2014
Place, Date

George M. Gould
George M. Gould
Authorized Signatory

L e g a l i z a t i o n

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Stefan Schönberger, herewith legalizes the foregoing signatures of

Mister **Hassan Javanbakht**, Canadian citizen, residing in Basel (Switzerland), and

Mister **Robert James Weikert**, US citizen, residing in Basel (Switzerland).

Legalization based on comparison with authentic signatures.

B a s e l (Switzerland), this 15th (fifteenth) day of August 2014 (two thousand and fourteen)

STEFAN SCHÖNBERGER • BASLER NOTAR •

BV 320/2014

CERTIFICATE OF ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
) ss
County of Essex)

On August 28, 2014 before me, Charlene B. O'Connor, Notary Public in and for said county, personally appeared George M. Gould, Authorized Signatory for Hoffmann La-Roche Inc., who has identified himself as the signer to the attached document described as: Assignment Agreement for Case No. 31986.

I certify under penalty of perjury under the laws of the State of New Jersey that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS by hand and official seal

Charlene B. O'Connor

Charlene B. O'Connor
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 1, 2019

CHARLENE B. O'CONNOR
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires May 1, 2019

(Texto en Chino) PARA NOTARIZACION

Caso No. 31986

CONTRATO DE CESIÓN

Roche R&D Center (China) Ltd. (el "CEDENTE"), sociedad constituida bajo las leyes de la República Popular de China, con domicilio comercial principal en el Edificio No. 5, Lane 720 Cailun Road, Shangai 201203, China

Reconoce el traspaso anterior a favor de

F. Hoffmann-La Roche AG (el "CESIONARIO") sociedad constituida bajo las leyes de Suiza, con domicilio comercial principal en 124 Grenzacherstrasse, CH – 4070 Basilea, Suiza

por una buena y valiosa contraprestación pagada al CEDENTE por el CESIONARIO, recibo y suficiencia de la cual se reconocen en la presente, de la totalidad de los derechos, propiedad y participación en y sobre, y lo que se derive de las invenciones divulgadas en las solicitudes de patentes señaladas a continuación para todos los países del mundo por ministerio de la ley, contrato o de otra manera, la totalidad de los Títulos de Patente que puedan otorgarse a futuro sobre las mismas, en todos los países del mundo incluyendo cualquier solicitud que reivindique prioridad, divisiones, renovaciones, continuaciones en todo o en parte, sustituciones, conversiones, reexpediciones, reexaminaciones, prórrogas o extensiones de las mismas.

En la medida en que los derechos, la propiedad y participación del CEDENTE en y sobre y aquellos que se derivan de las invenciones divulgadas en la (s) solicitud(es) de patente(s) antes mencionadas no hayan sido traspasadas, por una buena y valiosa contraprestación pagada a favor del CEDENTE por el CESIONARIO, recibo y suficiencia de la cual se reconocen en la presente, el CEDENTE por la presente cede, vende y traspasa a favor del CESIONARIO y a favor de sus sucesores y causahabientes, en todos los países del mundo, la totalidad de l los derechos, propiedad sobre y participación en, y en lo que se derive de las invenciones divulgadas en las solicitudes de patente listadas a continuación, incluyendo cualesquiera divisiones, renovaciones, continuaciones en todo o en parte, sustituciones, conversiones, reexpediciones, reexaminaciones, prórrogas y extensiones de las mismas, u otras solicitudes de patente que reivindiquen el beneficio de la fecha de presentación de la(s) siguiente(s) solicitud(es) de patente:

Caso	**País**	**Fecha de Presentación**	**No. de Serie**
31986	PCT	Enero 30, 2014	PCT / CN2014 / 07 1854

titulada:

NUEVAS DIHIDROQUINOLIZINONAS PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

El CESIONARIO en virtud de esta Cesión tendrá el derecho de presentar y ser el propietario de las solicitudes de patente que reivindiquen prioridad en y sobre y que se basen en todo o en parte en las solicitudes de patentes antes citadas en todos los países del mundo y de ser propietario de los Títulos de Patente que se otorguen sobre las mismas. De conformidad, el CEDENTE por la presente autoriza y solicita la las oficinas de patentes expedir cualesquiera Títulos de Patente que puedan otorgarse sobre tales solicitudes de patente, incluyendo cualesquiera divisiones, renovaciones, continuaciones en todo o en parte, sustituciones, conversiones, reexpediciones, reexaminaciones, prórrogas o extensiones de las mismas, a favor del CESIONARIO, sus sucesores y causahabientes.

El CEDENTE por la presente se compromete y conviene con el CESIONARIO, sus sucesores y causahabientes, que el CEDENTE no firmará ningún escrito ni llevará a cabo ningún acto que esté en conflicto con esta cesión, y el CEDENTE además conviene que, sin cargo adicional para el CESIONARIO, pero a costo del CESIONARIO, cooperará con EL CESIONARIO en la obtención de dichos Títulos de Patente y/ solicitudes, firmará, verificará, reconocerá y entregará todos los papeles adicionales, incluyendo solicitudes de Títulos de Patente y para la reexpedición de los mismos, y los instrumentos de cesión y traspaso de los mismos, y llevará a cabo todos los demás actos que el CESIONARIO pueda requerir legalmente, para obtener o conservar los Títulos de Patente para dicha invención y mejoras en cualesquiera países, y pondrá la propiedad en cabeza de dicho CESIONARIO, o de los sucesores y causahabientes de dicho CESIONARIO.

Este acuerdo se regirá e interpretará de acuerdo con las leyes de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de Bienes con fecha abril 11, 1980. Las cortes competentes de la ciudad de Basilea, Suiza tendrán jurisdicción exclusiva.

EL CEDENTE

Shangai05 05 2014
Lugar, fecha

Roche R&D Center (China) Ltd.

(Firmado)
(Ilegible)

EL CESIONARIO

Basilea, julio 3, 2014

F. Hoffmann La-Roche AG

(Firmado) (Firmado)

Lugar, fecha

Antonio Natoli
Apoderado

Susanne Amann
Mandante

(Texto en chino)

Traducción

CERTIFICADO NOTARIAL

(2014) H. D. Z. W. Z. No. 30972

Solicitante:

STELLA XIAOXING XU mujer, nacida el 28 de abril, 1970
Pasaporte Norteamericano No. 488203880

Asunto Notarizado: Firmas

Por el presente se certifica que XIAOXING XU han estampado sus firmas en el documento anterior en idioma extranjero ante el notario público en Shangai, el 5 de mayo, 2014.
SHEN Yuming (Sello)
Notario Público
República Popular de China
Oficina del Notario Público de Shangai Oriental (Sello)
Junio 12, 2014
1 1 49455818

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de Basilea-Stadt (Suiza), Christoph Nertz, por medio de la presente legaliza las siguientes firmas de:

F. Hoffmann-La Roche AG, compañía por acciones con domicilio legal en Basilea (Suiza) representada por

Señor **Antonio Natoli**, ciudadano y residente en Basilea, (Suiza) y

Señora **Susanne Amann**, ciudadana alemana residente en Heitersheim, (Alemania),

ambos debidamente autorizados para firmar documentos en los cuales se aliene la propiedad de la compañía.

Los firmantes y sus firmas son conocidas personalmente por mí

Basilea (Suiza), hoy 9 (nueve) de julio 2014 (dos mil catorce).

(Firmado) (Ilegible)

(Sello Notarial Dr. Christoph Nertz, Notario de Basilea)

BV 939 / 2014

3:986
→FHLR

公　证　书

中华人民共和国上海市东方公证处

Case No. 31986 TO BE NOTARIZED

ASSIGNMENT AGREEMENT

Roche R&D Center (China) Ltd. ("ASSIGNOR") a corporation duly organized under the laws of the People's Republic of China and having its principal place of business at Building 5, No. 720, Cailun Road, Shanghai, 201203, China

acknowledges the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG ("ASSIGNEE") a corporation duly organized under the laws of Switzerland, and having its principal place of business at 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

for good and valuable consideration paid to ASSIGNOR by ASSIGNEE, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention(s) disclosed in the patent application(s) set forth below for all countries of the world by operation of law, contract, or otherwise, and any Letters Patent which may hereafter be granted on the same in all countries of the world including any application claiming priority, divisions, renewals, continuations in whole or in part, substitutions, conversions, reissues, reexaminations, prolongations or extensions thereof.

As far as the right, title, and interest of ASSIGNOR in, to, and deriving from the invention(s) disclosed in the patent application(s) set forth below may not have been transferred, for good and valuable consideration paid to ASSIGNOR by ASIGNEE, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR hereby assigns, sells and transfers to ASSIGNEE, and to ASSIGNEE'S successors and assigns, for all countries of the world all of ASSIGNOR'S right, title and interest in, to, and deriving from the invention(s) described in the patent application(s) listed below, including any divisions, renewals, continuations in whole or in part, substitutions, conversions, reissues, reexaminations, prolongations or extensions thereof, or other patent applications claiming the benefit of the filing date of the following patent application(s):

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
31986	PCT	30 January 2014	PCT/CN2014/071854

entitled

NOVEL DIHYDROQUINOLIZINONES FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION

ASSIGNEE, by virtue of this Assignment, shall have the right to file and own patent applications that claim priority to and are based in whole or in part on the patent application(s) cited above in all countries of the world and to own Letters Patents that issue thereon. Accordingly, ASSIGNOR hereby authorizes and requests the patent offices to issue any Letters Patent which may issue for such patent applications, including any divisions, renewals, continuations in whole or in part, substitutions, conversions, reissues, reexaminations, prolongations or extensions thereof, to ASSIGNEE, its successors and assigns.

ASSIGNOR does hereby covenant and agree with ASSIGNEE, its successors and assigns, that ASSIGNOR will not execute any writing or do any act conflicting with this assignment, and ASSIGNOR further agrees that he will, without charge to said ASSIGNEE, but at ASSIGNEE'S expense, cooperate with ASSIGNEE in the prosecution of said Letters Patent and/or applications, execute, verify, acknowledge and deliver all such further papers, including applications for Letters Patent and for the reissue thereof, and instruments of assignment and transfer thereof, and will perform such other acts as ASSIGNEE lawfully may request, to obtain or maintain Letters Patent for said invention and improvement in any and all countries, and to vest title thereto in said ASSIGNEE, or ASSIGNEE'S successors and assigns.

Case No. 31986 TO BE NOTARIZED

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR

Roche R&D Center (China) Ltd.

Shanghai 5/5/2014
Place, Date

ASSIGNEE

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, July 3, 2014
Place, Date

Antonio Natoli
Holder of procuration

i.V. Amann
Susanne Amann
Mandatory

公　　证　　书

(2014)沪东证外字第 30972 号

申请人：STELLA XIAOXING XU，女，一九七〇年四月二十八日出生

美国护照号码：488203880

公证事项：签名

兹证明 STELLA XIAOXING XU 于二〇一四年五月五日在上海市，在本处公证员的面前，在前面的外文文件上签名。

中华人民共和国上海市东方公证处

公 证 员

二〇一四年六月十二日

上海市东方公证处

11494698835

Translation

NOTARIAL CERTIFICATE

(2014)H.D. Z.W.Z.No.30972

Applicant:

STELLA XIAOXING XU, female, born on April 28, 1970

American Passport No.: 488203880

Notarized Matter: Signature

This is to certify that STELLA XIAOXING XU affixed signature to the foregoing foreign language document before the notary public in Shanghai on May 5, 2014.

SHEN Yuming (Seal)
Notary Public

The People's Republic of China
Shanghai Oriental Notary Public Office
(Seal)

June 12, 2014

I 40455818

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Christoph Nertz, herewith legalizes the foregoing signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Susanne Amann, German citizen, residing in Heitersheim (Germany),

both duly entitled to sign documents wherein property of the company is alienated.

Signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 9th (ninth) day of July 2014 (two thousand and fourteen).

DR. CHRISTOPH NERTZ
NOTAR
BASEL

BV 939/2014

Caso No. 31986 PARA NOTARIZACION

CONTRATO DE CESIÓN

Hoffmann-La Roche Inc. (el "CEDENTE"), sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Nueva Jersey, con domicilio comercial principal en 340 Kingsland Street, Nutley, Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Reconoce el traspaso anterior a favor de

F. Hoffmann-La Roche AG (el "CESIONARIO") sociedad constituida bajo las leyes de Suiza, con domicilio comercial principal en 124 Grenzacherstrasse, CH – 4070 Basilea, Suiza

por una buena y valiosa contraprestación pagada al CEDENTE por el CESIONARIO, recibo y suficiencia de la cual se reconocen en la presente, de la totalidad de los derechos, propiedad y participación en y sobre, y lo que se derive de las invenciones divulgadas en las solicitudes de patentes señaladas a continuación para todos los países del mundo por ministerio de la ley, contrato o de otra manera, la totalidad de los Títulos de Patente que puedan otorgarse a futuro sobre las mismas, en todos los países del mundo incluyendo cualquier solicitud que reivindique prioridad, divisiones, renovaciones, continuaciones en todo o en parte, sustituciones, conversiones, reexpediciones, reexaminaciones, prórrogas o extensiones de las mismas.

Caso	**País**	**Fecha de Presentación**	**No. de Serie**
31986	PCT	Enero 30, 2014	PCT / CN2014 / 07 1854

titulada:

NUEVAS DIHIDROQUINOLIZINONAS PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

El CESIONARIO en virtud de esta Cesión tendrá el derecho de presentar y ser el propietario de las solicitudes de patente que reivindiquen prioridad en y sobre y que se basen en todo o en parte en las solicitudes de patentes antes citadas en todos los países del mundo y de ser propietario de los Títulos de Patente que se otorguen sobre las mismas. De conformidad, el CEDENTE por la presente autoriza y solicita la las oficinas de patentes expedir cualesquiera Títulos de Patente que puedan otorgarse sobre tales solicitudes de patente, incluyendo cualesquiera divisiones, renovaciones, continuaciones en todo o en parte, sustituciones, conversiones, reexpediciones, reexaminaciones, prórrogas o extensiones de las mismas, a favor del CESIONARIO, sus sucesores y causahabientes.

El CEDENTE por la presente se compromete y conviene con el CESIONARIO, sus sucesores y

causahabientes, que el CEDENTE no firmará ningún escrito ni llevará a cabo ningún acto que esté en conflicto con esta cesión, y el CEDENTE además conviene que, sin cargo adicional para el CESIONARIO, pero a costo del CESIONARIO, cooperará con EL CESIONARIO en la obtención de dichos Títulos de Patente y/ solicitudes, firmará, verificará, reconocerá y entregará todos los papeles adicionales, incluyendo solicitudes de Títulos de Patente y para la reexpedición de los mismos, y los instrumentos de cesión y traspaso de los mismos, y llevará a cabo todos los demás actos que el CESIONARIO pueda requerir legalmente, para obtener o conservar los Títulos de Patente para dicha invención y mejoras en cualesquiera países, y pondrá la propiedad en cabeza de dicho CESIONARIO, o de los sucesores y causahabientes de dicho CESIONARIO.

Este acuerdo se regirá e interpretará de acuerdo con las leyes de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de Bienes con fecha abril 11, 1980. Las cortes competentes de la ciudad de Basilea, Suiza tendrán jurisdicción exclusiva.

Caso No. 31986 PARA NOTARIZACION

EL CEDENTE **Hoffmann-La Roche Inc.**

Newark, NJ Agosto 28, 2014 (Firmado)
Lugar, fecha George M. Gould
Firmante Autorizado

EL CESIONARIO

F. Hoffmann La-Roche AG

Basilea, Suiza septiembre 2, 2014 (Firmado) (Firmado)
Lugar, fecha Antonio Natoli Susanne Amann
Apoderado Mandante

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de Basilea-Stadt (Suiza), Christoph Nertz, por medio de la presente legaliza las siguientes firmas de:

F. Hoffmann-La Roche AG, compañía por acciones con domicilio legal en Basilea (Suiza) representada por

Señor **Antonio Natoli**, ciudadano y residente en Basilea, (Suiza) y

Señora **Susanne Amann**, ciudadana alemana residente en Heitersheim, (Alemania),

ambos debidamente autorizados para firmar documentos en los cuales se aliene la propiedad de la compañía.

Los firmantes y sus firmas son conocidas personalmente por mí

Basilea (Suiza), hoy 8 (ocho) de septiembre 2014 (dos mil catorce).
(Firmado) (Ilegible)
(Sello Notarial Dr. Christoph Nertz, Notario de Basilea)
BV 100 / 2014

CERTIFICADO DE RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Essex)DJ

El 28 de agosto, 2014, ante mí, Charlene B. O'Connor, Notario Público en y para dicho condado, compareció personalmente George M. Gould, Firmante Autorizado de Hoffmann La-Roche, Inc. quien se identificó como el firmante del documento adjunto descrito como: Contrato de Cesión para el Caso No. 31986.

Certifico bajo la pena de perjurio bajo las leyes del Estado de Nueva Jersey que el parágrafo anterior es verdadero y correcto.

DA FE mi firma y sello oficial
(Firmado) Charlene B. O'Connor
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence en mayo 1, 2019
(Sello: CHARLENE B. O'CONNOR, NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY, Mi comisión vence en mayo 1, 2019)

#2127331 v1
111890-84233

Case No. 31986 TO BE NOTARIZED

ASSIGNMENT AGREEMENT

Hoffmann-La Roche Inc. ("ASSIGNOR") a corporation of the State of New Jersey, United States of America, having its principal place of business at 340 Kingsland Street, 07110 Nutley, New Jersey, United States of America

acknowledges the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG (ASSIGNEE) a corporation duly organized under the laws of Switzerland and having its principal place of business at Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

for good and valuable consideration paid to ASSIGNOR by ASSIGNEE, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention(s) disclosed in the patent application(s) set forth below for all countries in the world except for the territory of the United States of America and its possessions by operation of law, contract, or otherwise, and any Letters Patent which may hereafter be granted on the same including any application claiming priority, divisions, renewals, continuations in whole or in part, substitutions, conversions, reissues, reexaminations, prolongations or extensions thereof

Case No.	**Country**	**Filing Date**	**Serial No.**
31986	PCT	30 January 2014	PCT/CN2014/071854

entitled

NOVEL DIHYDROQUINOLIZINONES FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION

ASSIGNEE, by virtue of this Assignment, shall have the right to file and own patent applications that claim priority to and are based in whole or in part on the patent application(s) cited above in all countries of the world except for the territory of the United States of America and to own Letters Patents that issue thereon. Accordingly, ASSIGNOR hereby authorizes and requests the patent offices to issue any Letters Patent which may issue for such patent applications, including any divisions, renewals, continuations in whole or in part, substitutions, conversions, reissues, reexaminations, prolongations or extensions thereof, to ASSIGNEE, its successors and assigns.

ASSIGNOR does hereby covenant and agree with ASSIGNEE, its successors and assigns, that ASSIGNOR will not execute any writing or do any act conflicting with this assignment, and ASSIGNOR further agrees that he will, without charge to said ASSIGNEE, but at ASSIGNEE'S expense, cooperate with ASSIGNEE in the prosecution of said Letters Patent and/or applications, execute, verify, acknowledge and deliver all such further papers, including applications for Letters Patent and for the reissue thereof, and instruments of assignment and transfer thereof, and will perform such other acts as ASSIGNEE lawfully may request, to obtain or maintain Letters Patent for said invention and improvement in any and all countries, and to vest title thereto in said ASSIGNEE, or ASSIGNEE'S successors and assigns.

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

Case No. 31986

TO BE NOTARIZED

ASSIGNOR

Hoffmann-La Roche Inc

Newark, NJ, August 28, 2014
Place, Date

George M. Gould
Authorized Signatory

ASSIGNEE

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, Switzerland, 02 SEP 2014
Place, Date

Antonio Natoli
Holder of procuration

i.V. Amann
Susanne Amann
Mandatory

L e g a l i z a t i o n

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Christoph Nertz, herewith legalizes the above signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Susanne Amann, German citizen, residing in Heitersheim (Germany),

both duly entitled to sign documents wherein property of the company is alienated.

Signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 8th (eighth) day of September 2014 (two thousand and fourteen)

DR. CHRISTOPH NERTZ
NOTAR BASEL

BV 1100/2014

CERTIFICATE OF ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
) ss
County of Essex)

On August 28, 2014 before me, Charlene B. O'Connor, Notary Public in and for said county, personally appeared George M. Gould, Authorized Signatory for Hoffmann La-Roche Inc., who has identified himself as the signer to the attached document described as: Assignment Agreement for Case No. 31986.

I certify under penalty of perjury under the laws of the State of New Jersey that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS by hand and official seal

Charlene B. O'Connor

Charlene B. O'Connor
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 1, 2019

CHARLENE B. O'CONNOR
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires May 1, 2019

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 17-05-16

PCT/CN2014/071854 30-01-14 CN
PCT/CN2014/094206 18-12-14 CN

(51) Int Cl: C07D 471/04

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor(es): HAN, Xingchun; JAVANBAKHT, Hassan; JIANG, Min; LIANG, Chungen; WANG, Jianping; WANG, Yongguang; WANG, Zhanguo; WEIKERT, Robert James; YANG, Song y ZHOU, Chengang.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-08-16
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-01-15
No. de solicitud: ***PCT/EP2015/051663***

(87) Publicación internacional
Fecha: **06-08-15**
No. publicación: **WO 2015/113990 A1**

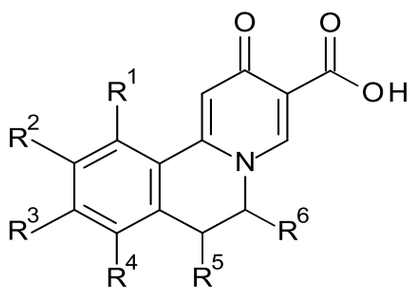
54) Titulo:

NUEVAS DIHIDROQUINOLIZINONAS PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

Resumen - Sector(es):

Resumen.-

La invención proporciona nuevos compuestos que tienen la fórmula general:

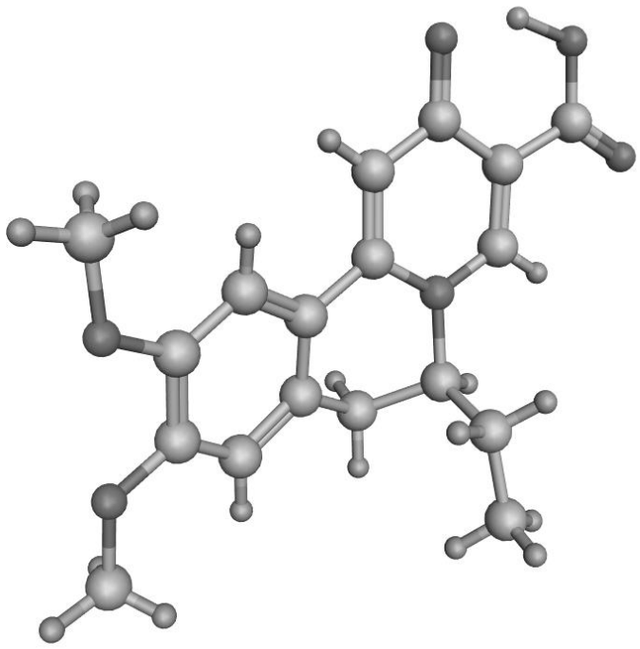


(I)

en la que R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son como se describen en el presente documento, composiciones que incluyen los compuestos y métodos de uso de los compuestos.

Sector: Salud, química: Compuestos heterocíclicos.

Figura 1 Estructura de rayos X del Ejemplo 72



PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2015/051663	28.01.2015	30.01.2014

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 A61K31/435 A61P31/12

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Telephone No. +49 89 2399-0

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2015/051663

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	2-30, 32, 33
	No:	Claims	1, 31
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	2-30, 32, 33
	No:	Claims	1, 31
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-33
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

1 Reference is made to the following documents:

D1 DATABASE REGISTRY [Online], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 June 2008 (2008-06-09), XP002736278, Database accession no. 1026682-08-5

D2 FECIK ET AL.: "Chiral DNA chirase inhibitors.3. Probing the chiral preference of the active site of DNA Gyrase. Synthesis of 10-fluoro-6-methyl-6,7-dihydro-9-piperazinyl-2H-benzo[a]quinolizin-20-one-3-carboxylic acid analogues.", J. MED. CHEM., vol. 48, no. 4, 26 January 2005 (2005-01-26), pages 1229-1236

D3 CHENG P ET AL: "Synthesis and in vitro anti-hepatitis B virus activities of 4-aryl-6-chloro-quinolin-2-one and 5-aryl-7-chloro-1,4-benzodiazepine derivatives", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 18, no. 13, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 3787-3789, XP022716300, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.05.065, [retrieved on 2008-05-20]

D4 LIU Y ET AL: "Synthesis and anti-hepatitis B virus evaluation of novel ethyl 6-hydroxyquinoline-3-carboxylates in vitro", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 16, no. 13, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 6522-6527, XP022711157, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2008.05.029, [retrieved on 2008-06-10]

2 **Item V**

2.1 Claims 26, 28-30 ad 32 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2.2 **Article 33(2) PCT**

The subject-matter of present claim 1 cannot be considered to meet the requirements of Article 33(2) PCT because it has been anticipated by the disclosure of D1 (cf. compound with registry number 1026682-08-5) and by D2 (cf. example 36 on page 1231).

The objection has been raised in view of R^3 being an amino group, which on page 6, last lines of the description, has been defined as a "primary, secondary or tertiary amino group". Thus, it is implied that the nitrogen atom of the amino group can be optionally substituted.

D2 further discloses some compounds which have been excluded by the present subject-matter by means of a proviso at the end of claim 1 (cf. for instance examples 12, 22 and 34).

The compounds described in D3 and D4 possess a different chemical structure from present compounds of formula (I).

Consequently, the subject-matter of present claims 2-33 can be considered to meet the requirements of Article 33(2) PCT.

2.3 **Article 33(3) PCT**

Either D3 or D4 can be considered to represent the closest state of the art.

D3 discloses some 4-aryl-6-chloro-quinolin-2-one and some 5-aryl-7-chloro-1,4-benzodiazepine derivatives useful in the treatment of the hepatitis B virus (HBV).

D4 is directed to the synthesis of ethyl-6-hydroxy-quinoline-3-carboxylates, which have also been tested in the treatment of HBV.

Thus, the problem to be solved by the present application may be seen as the provision of alternative compounds for the same therapeutic use.

As mentioned in paragraph 2.1 above, none of the compounds of D3 or D4 is a dihydroquinolizinone derivative. From D3 or D4, in fact, the skilled person would have not arrived at the present subject-matter.

Different experimental data have been given in the description, which show that the mentioned technical problem has been solved. They can also be considered a reasonable and representative generalization of the claims on file.

Thus, the subject-matter of present claims 2-33 can be considered to fulfil the criteria of Article 33(3) PCT.

3 **Item VIII**

3.1 **Prodrugs and conjugates (cf. page 47)**: protection cannot be sought for speculative compounds, which have yet to be prepared and investigated. Although there is an indication within the application as to what it may be, a prodrug is not a definable term as regards its structure. The skilled person

has no indication as to what falls within this definition, and it should thus be deleted. No analysis of novelty and inventive step has therefore been made for all the compounds which are combinations of "prodrug" or "conjugates" and of derivatives of formula (I).

3.2 Claims directed to products which are defined in terms of a process for their manufacture are only allowable if there is no other information available in the application which could be used to define the product satisfactorily by reference to its composition, structure or some other testable parameter and if the products *per se* fulfil the requirements for patentability, i.e. if they are new and inventive. A product is not rendered novel merely by the fact that it is produced by means of a novel process. In this case, it does not appear that present claim 31 is novel over D1 and D2.

3.3 Claim 33 is so broad and unclear that no meaningful opinion could be formed. In fact, no indication has been found as to which **technical features** are to be understood under said claim. Therefore, no examination under Articles 33(2) and (3) PCT has been done, as said arbitrary combination of features leads to a meaningless claim whose subject-matter cannot clearly be understood by the reader.

3.4 The definition of R^3 in claims 2 and 4 is not clear as numerous substituents do not seem to fall within the definition of R^3 given in claim 1 (cf. in particular those starting from "difluoromethylmethyl-O-").

The same can be said for the definition of R^6 in claims 2, 4 and 6, and of R^7 in claims 6, 8, 10, 12, 19, 20 and 21.

3.5 Numerous examples do not seem to fall into claim 1, such as 1, 8-10, 14, 16, 19, 20, 26-32, 39-44, 48 etc.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea) 6. el 18 de agosto 2004
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
8. bajo el No 8835/13376
9. Sello
   Cancillería de Estado
   de la ciudad de Basel (Basilea)
10. Firma
    Fdo.: firma ilegible
    Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

María Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
María Urcoechea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12
MCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Los abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2006.

F. Hoffmann-La Roche AG

ppa. Fridolin Klausner
Holder of procuration

i.v. Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea {ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel ambos ciudadanos y residentes suizos a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de **Suiza**, domiciliada en la ciudad de **Basilea**, **Suiza**, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de **Suiza**; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en **Suiza**, ciudad de **Basilea**, con fecha 19 Junio 1997. y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel {ss

On this 17th day of August , 2004 , personally came Fridolin Klausner and Denise Strebel both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Switzerland**, domiciled at the City of **Basel**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of **Switzerland**; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at **Suiza**, ciudad de **Basel**, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

17.08.2004
2 Fr.
DR. PETER KUSTER

Allg. Prot. 4 Nr. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by ..... Dr. iur. P. Kuster .....

3. in his/her function as ..... att. notar .....

4. and certified by the seal of the ..... Canton .....

Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on 18. Aug. 2004

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....

8. 8835 / 10 976

9. Seal/stamp: STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

10. Signature: .....

(Ueberl.-Pfl.)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 August 2015 (06.08.2015)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2015/113990 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2015/051663

(22) International Filing Date:
28 January 2015 (28.01.2015)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PCT/CN2014/071854
30 January 2014 (30.01.2014) CN
PCT/CN2014/094206
18 December 2014 (18.12.2014) CN

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(71) Applicant *(for US only)*: **HOFFMANN-LA ROCHE INC.** [US/US]; 340 Kingsland Street, Nutley, New Jersey 07110 (US).

(72) Inventors: **HAN, Xingchun**; Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203 (CN). **JAVANBAKHT, Hassan**; Aeschenvorstadt 50, CH-4051 Basel (CH). **JIANG, Min**; Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203 (CN). **LIANG, Chungen**; Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203 (CN). **WANG, Jianping**; Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203 (CN). **WANG, Yongguang**; Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203 (CN). **WANG, Zhanguo**; Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203 (CN). **WEIKERT, Robert James**; Rheingasse 66, CH-4058 Basel (CH). **YANG, Song**; Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203 (CN). **ZHOU, Chengang**; Building No.5, Lane 720 Cailun Road, Shanghai 201203 (CN).

(74) Agent: **ZHUANG PLODECK, Jianping**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

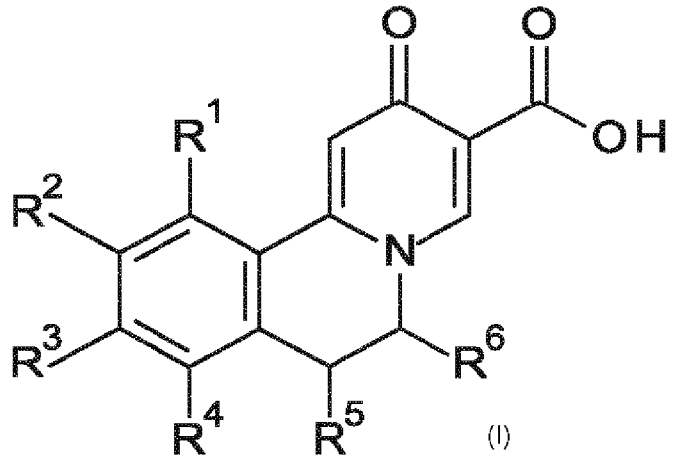
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP,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

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

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: NOVEL DIHYDROQUINOLIZINONES FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION



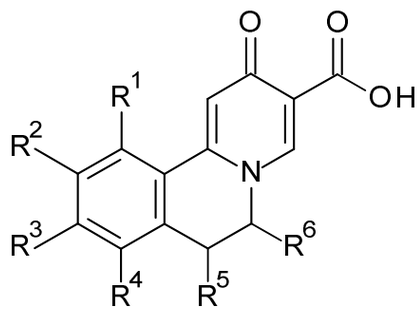
(I)

(57) Abstract: The invention provides novel compounds having the general formula (I) wherein R^1, R^2 R^3, R^4, R^5 and R^6 are as described herein, compositions including the compounds and methods of using the compounds in the treatment of the hepatitis B virus.

WO 2015/113990 A1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



(I)

en el que

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6};

R^2 es hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; alcoxi C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; ciano; cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi o fenil-C_xH_{2x}-O-;

R^3 es hidrógeno;

halógeno;

alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor;

ciano;

pirrolidinilo;

amino;

fenil-C_xH_{2x}-*N*(alquilo C_{1-6})-;

alcoxicarbonilpiperazinilo C_{1-6};

o R^7-O- , en el que R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxi y alquenilo C_{2-6}; alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-8}; alquilcarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfanil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilsulfonil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; cianoalquilo C_{1-6}; cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; cianocicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; fenilalquilo C_{1-6}; pirrolidincarbonilalquilo C_{1-6}; alquinilo C_{2-6}; hidroxialquilo C_{1-6} alquinilo C_{2-6}; aminoalcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; dialquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; carboxialquilo C_{1-6}; o alcoxicarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; heteroarilalquilo C_{1-6}, en el que el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico que contiene *N*; o heterocicloalquilalquilo C_{1-6}, en el que el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, ciano o alcoxi C_{1-6};

siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; cicloalquilo C_{3-7}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor o alquilo C_{1-6}; o fenil-C_xH_{2x}-;

x es 1-6;

siempre que se excluyan el ácido 6-metil-2-oxo-9-pirrolidin-1-il-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico, el ácido 9-fluoro-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico, y el ácido 9,10-difluoro-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico ;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que,

R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, metilamino, metoxi o etoxi;

R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometoxi, ciano, ciclopropilo, hidroxi o fenilmetil-O-;

R^3 es hidrógeno, bromo, metilo, propilo, trifluorometilo, ciano, fenilmetil-*N*(metil)-, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, difluorometilmetil-O-, difluorometiletil-O-, trifluorometoxi, trifluorometilmetil-O-, trifluorometiletil-O-, etildifluorometil-O-, vinildifluorometil-O-, propargil-O-, hidroximetilpropargil-O-, metoxietil-O-, metoxipropil-O-, metoxibutil-O-, etoxietil-O-, metoxietil-O-etil-O-, aminoetil-O-, aminopentil-O-, aminohexil-O-, aminooctil-O-, *terc*-butoxicarbonilaminopentil-O-, *terc*-butoxicarbonilaminohexil-O-, *terc*-butoxicarbonilaminooctil-O-, metilcarbonilaminoetil-O-, metilcarbonilaminopentil-O-, metilsulfonilaminoetil-O-, metilsulfonilaminopentil-O-, metilsulfoniletil-O-, metilsulfonilpropil-O-, metilsulfanilpropil-O-, cianopropil-O-, cianociclopropilmetil-O-, ciclopropilmetil-O-, ciclohexiletil-O-, hidroxietil-O-, hidroxipropil-O-, hidroxi-dimetilpropil-O-, hidroxi-difluoropropil-O-, hidroxibutil-O-, hidroxipentil-O-, hidroxihexil-O-, aminoetil-O-propil-O-, etilamino-etil-O-propil-O-, imidazoliletil-O-, pirazolopropil-O-, triazolilpropil-O-, mofoliniletil-O-, morfolinilpropil-O-, (2-oxo-pirrolidinil)etil-O-, (2-oxo-pirrolidinil)propil-O-, fenilmetil-O-, feniletil-O-, pirrolidiniletil-O-, pirrolidinilpropil-O-, pirrolidinilcarbonilmetil-O-, tetrahidropiranilmetil-O- o carboxipropil-O-;

R^4 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metil o ciano;

siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, trifluorometilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metilciclopropilo o fenilmetilo;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilamino C_{1-6} o alcoxi C_{1-6};

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi o fenil-C_xH_{2x}-O-;

R^3 es hidrógeno;

halógeno;

alquilo C_{1-6};

ciano;

fenil-C_xH_{2x}-*N*(alquilo C_{1-6})-;

alcoxicarbonilpiperazinilo C_{1-6};

o R^7-O- , en el que R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxi y alquenilo C_{2-6}; alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-8}; alquilcarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfanil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilsulfonil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; cianoalquilo C_{1-6}; cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; cianocicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; fenilalquilo C_{1-6}; pirrolidincarbonilalquilo C_{1-6}; alquinilo C_{2-6}; hidroxialquilo C_{1-6} alquinilo C_{2-6}; aminoalcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; carboxialquilo C_{1-6}; alcoxicarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; heteroarilalquilo C_{1-6}, en el que el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico que contiene *N*; o heterocicloalquilalquilo C_{1-6}, en el que el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o ciano;

siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-6} cicloalquilo C_{3-7}; o fenil-C_xH_{2x}-;

x es 1-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R^1 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilamino, metoxi o etoxi;

R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropilo, hidroxi o fenilmetil-O-;

R^3 es hidrógeno, bromo, metilo, propilo, ciano, fenilmetil-*N*(metil)-, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi,

isobutoxi, difluorometilmetil-O-, difluorometiletil-O-, trifluorometilmetil-O-, etildifluorometil-O-, vinildifluorometil-O-, propargil-O-, hidroximetilpropargil-O-, metoxietil-O-, metoxipropil-O-, metoxibutil-O-, etoxietil-O-, metoxietil-O-etil-O-, aminoetil-O-, aminopentil-O-, aminohexil-O-, aminooctil-O-, *terc*-butoxicarbonilaminopentil-O-, *terc*-butoxicarbonilaminohexil-O-, *terc*-butoxicarbonilaminooctil-O-, metilcarbonilaminoetil-O-, metilcarbonilaminopentil-O-, metilsulfonilaminoetil-O-, metilsulfonilaminopentil-O-, metilsulfoniletil-O-, metilsulfonilpropil-O-, metilsulfanilpropil-O-, cianopropil-O-, cianociclopropilmetil-O-, ciclopropilmetil-O-, ciclohexiletil-O-, hidroxietil-O-, hidroxipropil-O-, hidroxi-dimetilpropil-O-, hidroxi-difluoropropil-O-, hidroxibutil-O-, hidroxipentil-O-, hidroxihexil-O-, aminoetil-O-propil-O-, etilamino-etil-O-propil-O-, imidazoliletil-O-, pirazolopropil-O-, triazolilpropil-O-, mofoliniletil-O-, morfolinilpropil-O-, (2-oxo-pirrolidinil)etil-O-, (2-oxo-pirrolidinil)propil-O-, fenilmetil-O-, feniletil-O-, pirrolidiniletil-O-, pirrolidinilpropil-O-, pirrolidinilcarbonilmetil-O-, tetrahidropiranilmetil-O- o carboxipropil-O-;

R^4 es hidrógeno, cloro, bromo, metil o ciano;

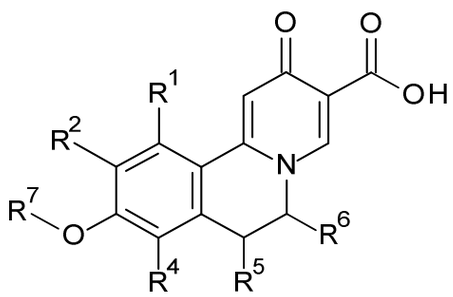
siempre que R^1, R^2, R^3 y R^4 no sean hidrógeno simultáneamente;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, trifluorometilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metilciclopropilo o fenilmetilo;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

5. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 1 o 3,



(IA)

en el que

R^1 es hidrógeno, halógeno o alcoxi C_{1-6};

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi o fenil-C_xH_{2x}-O-;

R^4 es hidrógeno o halógeno;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-6} cicloalquilo C_{3-7}; o fenil-C_xH_{2x}-;

R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxi y etenilo; alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-8}; alquilcarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfanil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilsulfonil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; cianoalquilo C_{1-6}; cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; cianocicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; fenilalquilo C_{1-6}; pirrolidincarbonilalquilo C_{1-6}; alquinilo C_{2-6}; hidroxialquilo C_{1-6} alquinilo C_{2-6}; aminoalcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; carboxialquilo C_{1-6}; alcoxicarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; heteroarilalquilo C_{1-6}, en el que el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico que contiene *N*; o heterocicloalquilalquilo C_{1-6}, en el que el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico;

x es 1-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

R^1 es hidrógeno, flúor, cloro o metoxi;

R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropilo, hidroxi o fenilmetil-O-;

R^4 es hidrógeno o cloro;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, trifluorometilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metilciclopropilo o fenilmetilo;

R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, difluorometilmetilo, difluorometiletilo, trifluorometilmetilo, etildifluorometilo, vinildifluorometilo, propargilo, hidroximetilpropargilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoxietilo, metoxietil-O-etilo, aminoetilo, aminopentilo, aminohexilo, aminooctilo, *terc*-butoxicarbonilaminopentilo, *terc*-butoxicarbonilaminohexilo, *terc*-butoxicarbonilaminooctilo, metilcarbonilaminoetilo, metilcarbonilaminopentilo, metilsulfonilaminoetilo, metilsulfonilaminopentilo, metilsulfoniletilo, metilsulfonilpropilo, metilsulfanilpropilo, cianopropilo, cianociclopropilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclohexiletilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxi-dimetilpropilo, hidroxi-difluoropropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, aminoetil-O-propilo, etilamino-etil-O-propilo, imidazoliletilo, pirazolopropilo, triazolilpropilo, morfoliniletilo,

morfolinilpropilo, (2-oxo-pirrolidinil)etilo, (2-oxo-pirrolidinil)propilo, fenilmetilo, feniletilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, pirrolidinilcarbonilmetilo, tetrahidropiranilmetilo o carboxipropilo;
o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 5, en el que
R^1 es hidrógeno o halógeno;
R^2 es alquilo C_{1-6}, halógeno o cicloalquilo C_{3-7};
R^4 es hidrógeno;
R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};
R^6 es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-7};
R^7 es alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; o fenilalquilo C_{1-6};
o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que
R^1 es hidrógeno, flúor o cloro;
R^2 es metilo, etilo, flúor, cloro o ciclopropilo;
R^4 es hidrógeno;
R^5 es hidrógeno o metilo;
R^6 es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo o metilciclopropilo;
R^7 es metilo, etilo, metoxietilo, metoxipropilo o fenilmetilo;
o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 3 o 5, en el que
R^1 es hidrógeno;
R^2 es alcoxi C_{1-6};
R^4 es hidrógeno o halógeno;
R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};
R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor; cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-6} cicloalquilo C_{3-7}; o fenil-C_xH_{2x}-;
R^7 es hidrógeno; alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxi y alquenilo C_{2-6}; alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-8}; alquilcarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfanil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilsulfonil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; cianoalquilo C_{1-6}; cianocicloalquil C_{3-7} alquilo

C_{1-6}; cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; fenilalquilo C_{1-6}; pirrolidincarbonilalquilo C_{1-6}; alquinilo C_{2-6}; hidroxialquilo C_{1-6} alquinilo C_{2-6}; aminoalcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; carboxialquilo C_{1-6}; alcoxicarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; imidazolilalquilo C_{1-6}; pirazolilalquilo C_{1-6}; triazolilalquilo C_{1-6}; morfolinilalquilo C_{1-6}; (2-oxo-pirrolidinil)alquilo C_{1-6}; pirrolidinilalquilo C_{1-6}; o tetrahidropiranilalquilo C_{1-6};

x es 1-6;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9, en el que

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metoxi; etoxi o propoxi;

R^4 es hidrógeno o cloro;

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, trifluorometilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metilciclopropilo o fenilmetilo;

R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, difluorometilmetilo, difluorometiletilo, trifluorometilmetilo, etildifluorometilo, vinildifluorometilo, propargilo, hidroximetilpropargilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoxietilo, metoxietil-O-etilo, aminoetilo, aminopentilo, aminohexilo, aminooctilo, *terc*-butoxicarbonilaminopentilo, *terc*-butoxicarbonilaminohexilo, *terc*-butoxicarbonilaminooctilo, metilcarbonilaminoetilo, metilcarbonilaminopentilo, metilsulfonilaminoetilo, metilsulfonilaminopentilo, metilsulfoniletilo, metilsulfonilpropilo, metilsulfanilpropilo, cianopropilo, cianociclopropilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclohexiletilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxi-dimetilpropilo, hidroxi-difluoropropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, aminoetil-O-propilo, etilamino-etil-O-propilo, imidazoliletilo, pirazolopropilo, triazolilpropilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, (2-oxo-pirrolidinil)etilo, (2-oxo-pirrolidinil)propilo, fenilmetilo, feniletilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, pirrolidinilcarbonilmetilo, tetrahidropiranilmetilo o carboxipropilo;

o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 3 o 5, en el que

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 es halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7};

R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^6 es alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido una vez, dos veces o tres veces por flúor;
cicloalquilo C_{3-7} o alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-7};
R^7 es alquilo C_{1-6}, que no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor e hidroxi, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-8}; alquilcarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; alquilsulfanil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alquilsulfonil C_{1-6} alquilo C_{1-6}; cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6}; fenilalquilo C_{1-6}; alquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}; alcoxicarbonilamino C_{1-6} alquilo C_{1-8}; morfolinilalquilo C_{1-6} o tetrahidropiranilalquilo C_{1-6};
o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 11, en el que
R^1 es hidrógeno, flúor, o cloro;
R^2 es flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o ciclopropilo;
R^4 es hidrógeno;
R^5 es hidrógeno o metilo;
R^6 es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, trifluorometilmetilo, ciclobutilo o metilciclopropilo;
R^7 es metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, difluorometilmetilo, difluoroetilmetilo, difluorometiletilo, trifluorometilmetilo, etildifluorometilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, aminohexilo, aminooctilo, *terc*-butoxicarbonilaminopentilo, *terc*-butoxicarbonilaminooctilo, metilcarbonilaminopentilo, metilsulfonilaminopentilo, metilsulfonilpropilo, metilsulfanilpropilo, hidroxipropilo, hidroxi-dimetilpropilo, hidroxi-difluoropropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, etilamino-etil-O-propilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, fenilmetilo o tetrahidropiranilmetilo;
o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros de los mismos.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^1 es hidrógeno.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^2 es halógeno o alcoxi C_{1-6}.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^2 es cloro o metoxi.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^5 es hidrógeno.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^6 es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-7}.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^6 es etilo, isopropilo, *terc*-butilo o metilciclopropilo.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^7 es alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6}.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o sales farmacéuticamente aceptables, o enantiómeros del mismo, en el que R^7 es metoxietilo, metoxipropilo, hidroxidimetilpropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, aminobutilo, aminopentilo o aminohexilo.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:
ácido 9-benciloxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-hidroxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9,11-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-etoxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (-)-9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (-)-9-benciloxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9-isopropoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-feniletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-butoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(2-ciclohexiletoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-prop-2-inoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-9-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9-(2-hidroxietoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9-(3-hidroxipropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9-(2-imidazol-1-iletoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(3-cianopropoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metilsulfoniletoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9-[2-(metanosulfonamido)etoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[(1-cianociclopropil)metoxi]-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(2-acetamidoetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dimetoxi-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (6*R*)-(+)-6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (6*S*)-(-)-6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-metoxi-6,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dietoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-etoxi-6-metil-10-hidroxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dietoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 2-oxo-9,10-dipropoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 8-cloro-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 8-cloro-9,10-dimetoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-benciloxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-etoxi-9-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-metoxi-6-metil-2-oxo-10-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6,10-dietil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-ciclopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-fluoro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 11-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-cloro-9-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(2,2-difluoro-3-hidroxi-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6, 7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6, 7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(3-hidroxipropoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)6-isopropil-10-metoxi-9-(4-metoxibutoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibutoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibut-2-inoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido (+)-9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido (-)-9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(8-aminooctoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido (+)-9-(8-aminooctoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido (-)-9-(8-aminooctoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido (+)-9-(5-aminopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido (-)-9-(5-aminopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(5-acetamidopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-[5-(metanosulfonamido)pentoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(2-aminoetoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[3-(2-aminoetoxi)propoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-[3-[2-(etilamino)etoxi]propoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(3,3-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoroaliloxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-ciclobutil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dimetoxi-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-bencil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (*6R*,7S**)-10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (*6R*,7R**)-10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (-)-10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-(3-pirazol-1-ilpropoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-9-[3-(1,2,4-triazol-1-il)propoxi]-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(3-carboxipropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 11-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-bromo-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[bencil(metil)amino]-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-metil-11-(metilamino)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propil-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-bromo-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-ciano-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 8-bromo-11-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 8-ciano-11-etoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9,10-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-8,9-dimetil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

o sales farmacéuticamente aceptables, enantiómero o diastereómero de los mismos.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

ácido 9-benciloxi-10-metoxi-6-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9,10-dietoxi-6-etil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-butoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-etil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(ciclopropilmetoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-9-isobutoxi-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-etoxi-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-(2-etoxietoxi)-6-etil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (6*R*)-(+)-6-etil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-etil-10-metoxi-2-oxo-9-propoxi-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6,10-dietil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10-ciclopropil-6-etil-9-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-isopropil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-isobutil-9,10-dimetoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10-cloro-6-isobutil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10-fluoro-6-isopropil-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 9-benciloxi-6-etil-10-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10-cloro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-10-metoxi-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-6-isopropil-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;
ácido (+)-6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-10-metoxi-9-(2-metoxietoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 11-cloro-10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-fluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(2,2-difluoro-3-hidroxi-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido (+)-9-(2,2-difluoroetoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6, 7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(3-hidroxipropoxi)-6-isopropil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-isopropil-10-metoxi-9-(4-metoxibutoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(5-hidroxipentoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(6-hidroxihexoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(4-hidroxibutoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(6-aminohexoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[8-(*terc*-butoxicarbonilamino)octoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-[5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentoxi]-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 9-(5-acetamidopentoxi)-6-*terc*-butil-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-[5-(metanosulfonamido)pentoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-[3-[2-(etilamino)etoxi]propoxi]-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(3,3-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-9-(1,1-difluoropropoxi)-10-metoxi-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfanilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-metilsulfonilpropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(2-morfolinoetoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

clorhidrato del ácido 6-*terc*-butil-10-metoxi-9-(3-morfolinopropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-ciclobutil-10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 6-*terc*-butil-10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-cloro-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10-metoxi-9-(3-metoxipropoxi)-6-(1-metilciclopropil)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

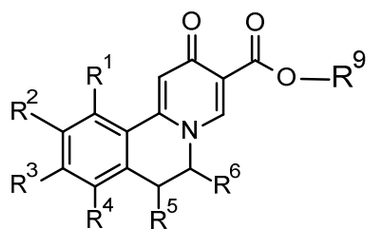
ácido (*6R*,7S**)-10-cloro-6-etil-9-(2-metoxietoxi)-7-metil-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

ácido 10,11-difluoro-6-isopropil-9-(3-metoxipropoxi)-2-oxo-6,7-dihidrobenzo[a]quinolizin-3-carboxílico;

o sales farmacéuticamente aceptables, enantiómero o diastereómero de los mismos.

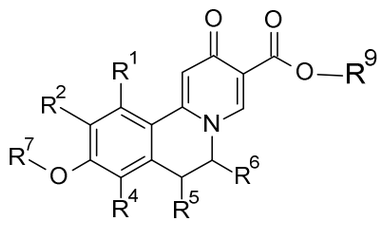
23. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 que comprende

(a) la hidrólisis de un compuesto de fórmula (A)



(A); o

(b) la hidrólisis de un compuesto de fórmula (B)



(B);

en el que de R^1 a R^7 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, R^9 es -alquilo C_{1-6}.

24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y un vehículo terapéuticamente inerte.

26. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para el tratamiento o profilaxis de la infección por VHB.

27. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por VHB.

28. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para la inhibición de la producción o secreción de HBsAg.

29. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para la inhibición de la producción de ADN de VHB.

30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para el tratamiento o profilaxis de la infección por VHB.

31. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, cuando se fabrica de acuerdo con un proceso de la reivindicaciones 23.

32. Un método para el tratamiento o profilaxis de la infección por VHB, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

33. La invención como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
P31986-WO-3		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2015/051663	28 January 2015 (28-01-2015)	30 January 2014 (30-01-2014)
Applicant		
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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 4 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:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] 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 No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

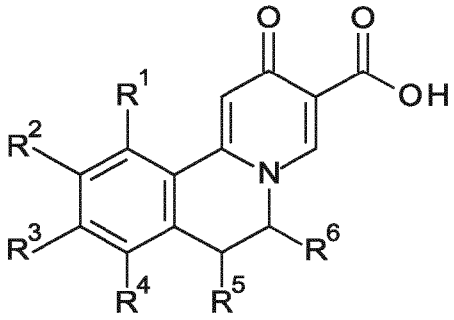
4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2, 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. [X] none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention provides novel compounds having the general formula:



wherein R^1, R^2, R^3, R^4, $R^5$and $R^6$are as described herein, compositions including the compounds and methods of using the compounds in the treatment of the hepatitis B virus.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/051663

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/435 A61P31/12
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 June 2008 (2008-06-09), XP002736278, Database accession no. 1026682-08-5	1,31
A	rn 1026682-08-5	2-30,32, 33

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier application or patent 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
23 February 2015	11/03/2015

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, Fax: (+31-70) 340-3016	Fazzi, Raffaella

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/051663

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FECIK ET AL.: "Chiral DNA chirase inhibitors.3. Probing the chiral preference of the active site of DNA Gyrase. Synthesis of 10-fluoro-6-methyl-6,7-dihydro-9-piperazin yl-2H-benzo[a]quinolizin-20-one-3-carboxyl ic acid analogues.", J. MED. CHEM., vol. 48, no. 4, 26 January 2005 (2005-01-26), pages 1229-1236, XP002736276,	1,31
A	example 36	2-30,32, 33

A	CHENG P ET AL: "Synthesis and in vitro anti-hepatitis B virus activities of 4-aryl-6-chloro-quinolin-2-one and 5-aryl-7-chloro-1,4-benzodiazepine derivatives", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 18, no. 13, 20 May 2008 (2008-05-20), pages 3787-3789, XP022716300, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.05.065 [retrieved on 2008-05-20] the whole document	1-33

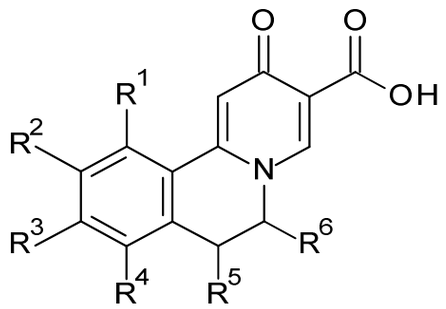
A	LIU Y ET AL: "Synthesis and anti-hepatitis B virus evaluation of novel ethyl 6-hydroxyquinoline-3-carboxylates in vitro", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 16, no. 13, 17 May 2008 (2008-05-17), pages 6522-6527, XP022711157, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2008.05.029 [retrieved on 2008-06-10] the whole document	1-33

1

NUEVAS DIHIDROQUINOLIZINONAS
PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona nuevos compuestos que tienen la fórmula general:



(I)

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se describen en el presente documento, composiciones que incluyen los compuestos y métodos de uso de los compuestos.

Sector: Salud, Química: Compuestos heterocíclicos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

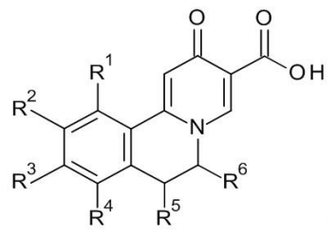
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 17-05-16
(51) Clasificación Internacional: *C07D 471/04*

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor(es): HAN, Xingchun; JAVANBAKHT, Hassan; JIANG, Min; LIANG, Chungen; WANG, Jianping; WANG, Yongguang; WANG, Zhanguo; WEIKERT, Robert James; YANG, Song y ZHOU, Chengang.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	PCT/CN2014/071854	30-01-14	CN
	PCT/CN2014/094206	18-12-14	CN



(I)

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-08-16
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-01-15
No. de solicitud: ***PCT/EP2015/051663***

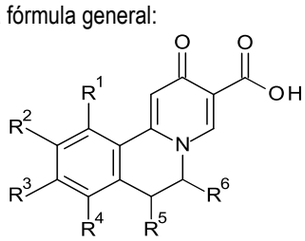
(87) Publicación internacional
Fecha: 06-08-15
No. Publicación: **WO 2015/113990 A1**

(54) Titulo: **NUEVAS DIHIDROQUINOLIZINONAS PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B**

(57) Resumen:

Resumen.-

La invención proporciona nuevos compuestos que tienen la fórmula general:



(I)

en la que R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son como se describen en el presente documento, composiciones que incluyen los compuestos y métodos de uso de los compuestos.

Sector: Salud, química: Compuestos heterocíclicos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 17-05-16
(51) Clasificación Internacional: *C07D 471/04*

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor(es): HAN, Xingchun; JAVANBAKHT, Hassan; JIANG, Min; LIANG, Chungen; WANG, Jianping; WANG, Yongguang; WANG, Zhanguo; WEIKERT, Robert James; YANG, Song y ZHOU, Chengang.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	PCT/CN2014/071854	30-01-14	CN
	PCT/CN2014/094206	18-12-14	CN

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 30-08-16
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-01-15
No. de solicitud: ***PCT/EP2015/051663***

(87) Publicación internacional
Fecha: **06-08-15**
No. publicación: **WO 2015/113990 A1**

(54) Titulo: **NUEVAS DIHIDROQUINOLIZINONAS PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B**