



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 338 882**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01) **A61P 1/04** (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01) **A61P 25/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04798841 .5**

96 Fecha de presentación : **10.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1689742**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2006**

54

Título: **Compuestos de ácido quinolona-carboxílico que tienen actividad agonista del receptor 5-HT₄.**

30

Prioridad: **24.11.2003 US 524681 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.05.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.05.2010

73

Titular/es: **Pfizer, Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72

Inventor/es: **Kato, Tomoki;**
Kawamura, Kiyoshi;
Morita, Mikio y
Uchida, Chikara

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 338 882 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de ácido quinolona-carboxílico que tienen actividad agonista del receptor 5-HT₄.

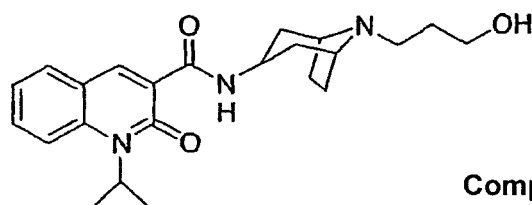
5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a nuevos compuestos del ácido quinolona-carboxílico. Estos compuestos tienen actividad agonista selectiva del receptor 5-HT₄. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica y un uso, comprendiendo los compuestos anteriores para el tratamiento de condiciones de enfermedad mediadas por la actividad del receptor 5-HT₄.

Antecedentes de la técnica

En general, se sabe que los agonistas del receptor 5-HT₄ son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades tales como enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de la motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náusea, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognoscitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca y arritmia cardíaca, y síndrome de apnea (Véase *TiPs*, 1992, **13**, 141; Ford A. P. D. W. *et al.*, *Med. Res. Rev.*, 1993, **13**, 633; Gullikson G. W. *et al.*, *Drug Dev. Res.*, 1992, **26**, 405; Richard M. Eglen *et al.*, *TiPs*, 1995, **16**, 391; Bockaert J. *et al.*, *CNS Drugs*, **1**, 6; Romanelli M. N. *et al.*, *Arzheim Forsch./Drug Res.*, 1993, **43**, 913; Kaumann A. *et al.*, *Naunyn-Schmiedeberg's*, 1991, **344**, 150; y Romanelli. M. N. *et al.*, *Arzheim Forsch./Drug Res.*, 1993, **43**, 913). También, se sabe que la mosaprida es útil para el tratamiento de la diabetes. Además, se sabe que la cisaprida es útil para el tratamiento de la motilidad del intestino postoperatoria (Tommy A. Brown *et al.*, *The American J. of Surgery*, **177**, pág. 399 (1999).

Una variedad de compuestos de quinolona-carboxílicos como agonistas del receptor 5-HT₄ se ha descrito por la Compañía Taisho. Entre ellos, un compuesto representado por la fórmula siguiente es especialmente descrito, que fue seleccionado como un compuesto preclínico TS-951 en la publicación japonesa Kokai H09-194374:



Compuesto A (TS-951)

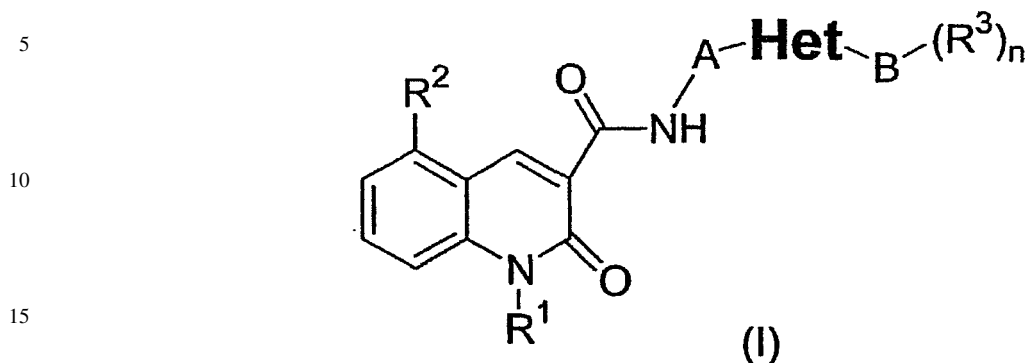
Breve descripción de la invención

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que los compuestos de quinolona-carboxílicos de esta invención tienen una fuerte afinidad por el receptor 5-HT₄ introduciendo pequeños sustituyentes de tamaño tales como un grupo metilo y un átomo de flúor, y por ello son útiles para el tratamiento de condiciones de enfermedad mediadas por la actividad de 5-HT₄ tales como enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de la motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náusea, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognoscitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, y trastornos cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca y arritmia cardíaca, diabetes, síndrome de apnea (especialmente causados por una administración de opioides), y motilidad del intestino postoperatoria.

Además, los compuestos de la presente invención muestran una prolongación del intervalo QT reducida introduciendo un grupo polar en el R³ de la fórmula (I). La prolongación del intervalo QT se sabe que es un responsable potencial de producir arritmias cardíacas fatales de Torsades de Pointes (TdP). La capacidad de prolongar la duración potencial de la acción cardíaca fue identificada como que era debida a una acción en el canal de potasio de HERG. Por ejemplo, se conocen fármacos retirados del mercado debido a la prolongación del intervalo QT, tales como la cisaprida y la terfenadina, que son potentes bloqueantes del canal de potasio de HERG (*Expert Opinion of Pharmacotherapy*; **2**, págs. 947-973, 2000). La actividad inhibitoria en el canal de HERG fue estimada a partir de la afinidad para el canal de potasio del tipo HERG y fue investigada comprobando la unión a [³H]-dofetilida, que puede predecir la actividad inhibitoria en el canal de HERG (*Eur. J. Pharmacol.*, **430**, págs. 147-148, 2001).

Los compuestos de la presente invención pueden mostrar una menor prolongación del intervalo QT, menos toxicidad, buena absorción, distribución, buena solubilidad, baja afinidad de proteínas de unión, menos interacción fármaco-fármaco, y buena estabilidad metabólica.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula siguiente (I):



en el que

20 Het representa un grupo heterocíclico que tiene un átomo de nitrógeno, al que se une B directamente, y de 4 a 7 átomos de carbono, y siendo dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en sustituyentes α^1 ;

25 A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

B representa un enlace covalente o un grupo alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

30 R^1 representa un grupo isopropilo, un grupo n-propilo o un grupo ciclopentilo;

R^2 representa un grupo metilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

R^3 representa por separado:

35 (i) un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilamino o un grupo carboxilo;

(ii) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, y siendo sustituido dicho grupo cicloalquilo por 1 a 5 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en sustituyentes α^2 , o

40 (iii) un grupo heterocíclico que tiene de 3 a 8 átomos, y siendo dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en sustituyentes β ,

dichos sustituyentes α^1 son seleccionados por separado a partir de un grupo hidroxilo y un grupo amino;

45 dichos sustituyentes α^2 son seleccionados por separado a partir de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo sustituido por hidroxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

50 dichos sustituyentes β son seleccionados a partir de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo sustituido por hidroxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbamilo; y n es 1, 2 ó 3,

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

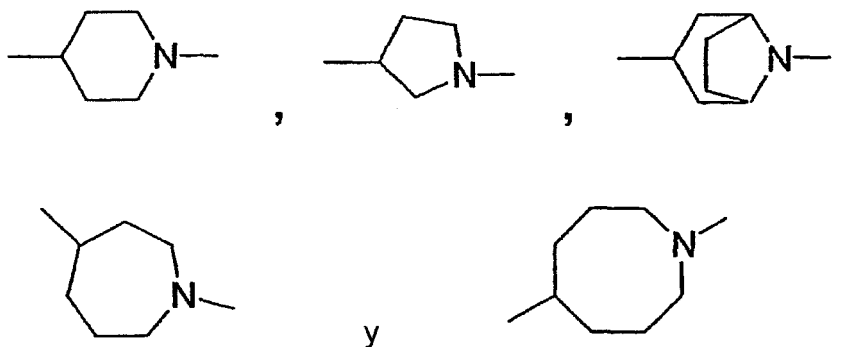
55 También, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de condiciones de enfermedad mediadas por el receptor 5-HT₄, en un sujeto mamífero, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables.

60 Además, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades seleccionadas a partir de enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de la motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náusea, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognoscitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, y trastornos cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca y arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea, motilidad del intestino postoperatoria, o similares, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto del ácido quinolona-carboxílico de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones de enfermedad mediadas por la actividad del receptor 5-HT₄, en un sujeto mamífero. Las condiciones mediadas por la actividad del receptor 5-HT₄ incluyen aquellas enfermedades o trastornos descritos anteriormente.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en este documento, el término “heterocíclico” de “Het” significa un grupo heterocíclico que tiene un átomo de nitrógeno y de 4 a 7 átomos de carbono tales como:



Como se usa en este documento, el término “alquileo” en “A” significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, incluyendo, pero no limitado a metileno, etileno, *n*-propileno, isopropileno, *n*-butileno, isobutileno, *sec*-butileno, *terc*-butileno. El “alquileo” en “A” representa preferiblemente un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo propileno; más preferiblemente un grupo metileno o un grupo etileno; más preferiblemente un grupo metileno.

Como se usa en este documento, el término “alquileo” en “B” significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, incluyendo, pero no limitado a metileno, etileno, *n*-propileno, isopropileno, *n*-butileno, isobutileno, *sec*-butileno, *terc*-butileno, *n*-pentileno, isopentileno, *sec*-pentileno, *terc*-pentileno. “Alquileo” en “B” representa preferiblemente un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; más preferiblemente un grupo alquileo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; mucho más preferiblemente un grupo metileno o un grupo etileno; además más preferiblemente un grupo metileno.

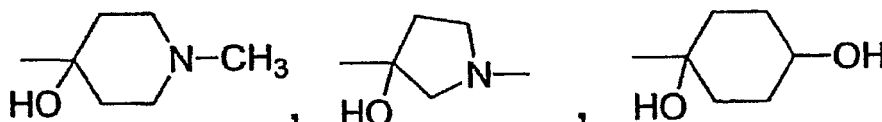
Como se usa en este documento, el término “alquilo” de “un alquilamino” en “R³”; “alquilo” de “un grupo alquilo sustituido por hidroxilo” y “un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono” en “sustituyentes α²”; “alquilo” en “sustituyentes β”; y “alquilo” de “un grupo alquilo sustituido por hidroxilo” y “un grupo alquilo sustituido por amino” en “sustituyentes β” significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, incluyendo, pero no limitados a metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo.

Como se usa en este documento, el término “cicloalquilo” en “R³” significa un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y etc.

Como se usa en este documento, el término “heterocíclico” de “R³” significa un anillo heterocíclico que tiene uno o varios átomos hetero en el anillo, preferiblemente tiene de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, incluyendo aziridinilo, azetidino, piperidinilo, morfolinilo (incluyendo morfolino), pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, tetrahidropirazolilo, pirazolinilo, tetrahidropirranilo y etc.

El término “tratar”, como se usa en este documento, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso, o prevenir un trastorno o una condición a la cual tal término se aplica, o uno o varios síntomas de tal trastorno o condición. El término “tratamiento” como se usa en este documento se refiere al acto de tratar, tal como “tratar” es definido inmediatamente antes.

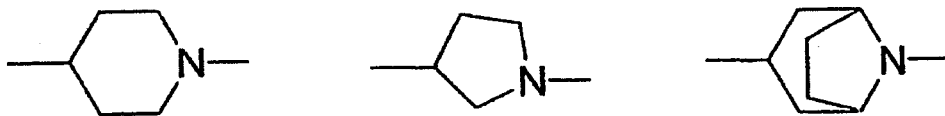
Los sustituyentes “R³” pueden unirse al átomo de carbono que une el “grupo B” y el “grupo R³”, tal como las fórmulas que siguen:



ES 2 338 882 T3

Un compuesto preferido de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que *Het* representa un grupo heterocíclico seleccionado a partir de:

5



10

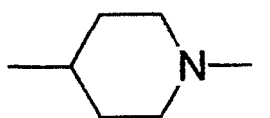
siendo no sustituido o sustituido dicho grupo heterocíclico por 1 a 3 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en sustituyentes α^1 .

15

Un compuesto muy preferido de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que:

20

Het representa un grupo de fórmula



25

y siendo este grupo no sustituido o sustituido por un sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en sustituyentes α^1 ;

A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

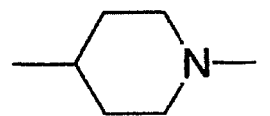
30

R^1 representa un grupo isopropilo o un grupo ciclopentilo.

Un compuesto muy preferido de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que:

35

Het representa un grupo de fórmula:



40

A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono;

B representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

45

R^3 representa por separado:

(i) un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilamino o un grupo carboxilo;

50

(ii) un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, y siendo sustituido dicho grupo cicloalquilo por 1 a 3 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en *sustituyentes* α^2 , o

(iii) un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 7 átomos, y siendo dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en *sustituyentes* β ,

55

dichos sustituyentes α^2 son seleccionados por separado a partir de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo sustituido por hidroxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

60

dichos sustituyentes β son seleccionadas a partir de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo sustituido por hidroxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbamóilo; y n es 1, 2 ó 3.

65

Un compuesto muy preferido de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que:

A representa un grupo metileno;

ES 2 338 882 T3

B representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

R¹ representa un grupo isopropilo;

5 R³ representa por separado:

(i) un grupo oxo o un grupo hidroxilo;

10 (ii) un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 6 átomos de carbono, y siendo sustituido dicho grupo cicloalquilo por 1 a 2 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en sustituyentes α^2 , o

(iii) un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 6 átomos, y siendo dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en sustituyentes β ,

15 *dichos sustituyentes α^2 son seleccionados por separado a partir de un grupo hidroxilo o un grupo amino; y*

dichos sustituyentes β son seleccionados a partir de un grupo hidroxilo, un grupo amino y un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 grupo de átomos de carbono; y n es 1 ó 2.

20 Un compuesto muy preferido de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que:

B representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

R³ representa por separado:

25

(i) un grupo oxo o un grupo hidroxilo;

(ii) un grupo ciclohexilo sustituido por de 1 a 2 grupo hidroxilo, o

30 (iii) un grupo heterocíclico seleccionado a partir de un hidroxitetrahidropirano, piperidino y morfolino, y siendo dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido por de 1 a 2 sustituyentes seleccionados por separado a partir de un grupo hidroxilo y un grupo metilo; y n es 1 ó 2.

Un compuesto muy preferido de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que:

35

B representa un grupo metileno;

R² representa un grupo metilo;

40 R³ representa por separado un grupo 1,4-dihidroxiclohexilo, hidroxitetrahidropirano, piperidino y morfolino; y n es 1.

Un compuesto muy preferido de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que:

45

R³ representa por separado un grupo 1,4-dihidroxiclohexilo o hidroxitetrahidropirano.

Síntesis general

50 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una variedad de procesos conocidos para la preparación de compuestos de este tipo, por ejemplo, como se muestra en los Esquemas de reacción siguientes. A no ser que se indique de otra manera R¹, R², R³, Het y n en los Esquemas de reacción y la discusión que sigue se definen como antes.

55 La expresión "grupo protector", como se usa en lo sucesivo en este documento, significa un grupo protector hidroxilo o amino que se selecciona a partir de los grupos protectores hidroxilo o amino típicos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" editado por T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 1991); Todos los materiales de partida en las síntesis generales siguientes pueden estar disponibles en el comercio o ser obtenidos por métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica.

60

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse por una manera similar o por algún método conocido para cualquier persona experta.

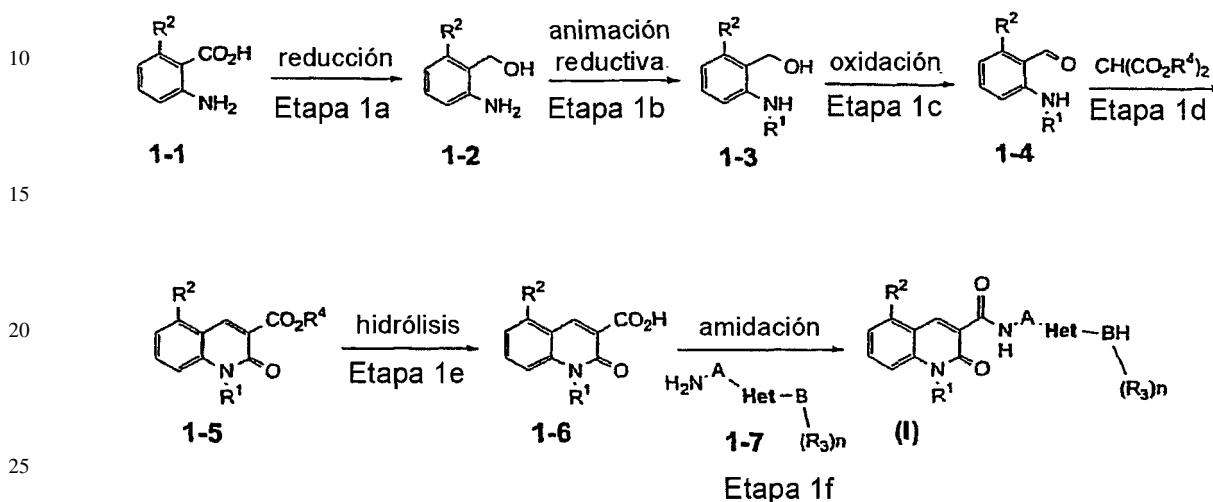
65

Síntesis del compuesto de fórmula (I)

Los siguiente Esquemas de reacción ilustran la preparación de los compuestos de fórmula I.

5

Esquema 1



Etapa Ia

Un compuesto de fórmula 1-2 puede prepararse por la reducción del compuesto de fórmula 1-1 con un agente reductor adecuado tal como, borohidruro de sodio (NaBH_4), hidruro de litio y aluminio (LAH), diborano, complejo de dimetilsulfuro de borano, borano - THF, (preferiblemente hidrógeno y un catalizador metálico), por lo general en exceso, en un disolvente de reacción inerte tal como dietil éter, DME, dioxano, tetrahidrofurano (THF) (preferiblemente THF), generalmente a una temperatura de -78°C a 60°C , preferiblemente de aproximadamente 0°C a 45°C durante 5 minutos a 24 horas, preferiblemente de 60 minutos a 12 horas.

Etapa Ib

En la etapa b, un compuesto de fórmula 1-3 puede prepararse por aminación reductiva a partir del compuesto de alcanona con un compuesto de amina de fórmula 1-2 en presencia o ausencia de un agente reductor o un agente metálico en un disolvente inerte.

La reacción normalmente y preferiblemente es efectuada en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción particular en la naturaleza del disolvente que se emplee, con tal de que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos, en cierta medida. Los ejemplos de disolventes acuosos o no acuosos orgánicos adecuados incluyen: alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol; éteres, tales como tetrahidrofurano, dimetoxietano o dioxano; acetoniitrilo; *N,N'*-dimetilformamida; dimetilsulfóxido; ácido acético; e hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, dicloroetano o cloroformo.

La reacción puede ocurrir en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y el material de partida o el reactivo usado. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción con agentes reductores a una temperatura de -78°C a 100°C , más preferiblemente de aproximadamente -20°C a 60°C . El tiempo requerido para la reacción también puede variar extensamente, dependiendo de muchos factores, notablemente de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y del disolvente empleado. Sin embargo, con tal de que la reacción sea efectuada en las condiciones preferidas indicadas anteriormente, un período de 5 minutos a 1 semana, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas, por lo general, bastará. En el caso de una reacción con reactivos metálicos, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 20°C a 100°C , preferiblemente de aproximadamente 20°C a 60°C durante 10 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

Reactivos reductores adecuados son aquellos típicamente usados en la reducción incluyendo, por ejemplo, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio.

Ejemplos de reactivos metálicos adecuados incluyen carbono sobre paladio, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino, platino-carbono, rutenio-carbono, rodio-óxido de aluminio y cloruro de tris[trifenilfosfina]rodio.

ES 2 338 882 T3

La reducción con reactivos metálicos puede ser llevada a cabo bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión en el intervalo de 1 a 100 atm, preferiblemente de 1 a 10 atm.

5 Esta reducción puede ser llevada a cabo después de la formación de la enamina correspondiente del compuesto de alcanona o imina del compuesto de alcanona en una reacción -disolvente inerte tal como benceno, tolueno, o xileno a una temperatura en el intervalo de 20 a 130°C durante 1 hora a 1 semana.

10 Etapa Ic

10 El compuesto 1-4 puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula 1-3 en presencia de un agente oxidante tal como dióxido de manganeso, cloro-cromato de piridinio, dicromato de piridinio (preferiblemente dióxido de manganeso), por lo general en exceso, en un disolvente de reacción inerte tal como dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, *N,N'*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano (THF), benceno, tolueno, o cloroformo (preferiblemente benceno o tolueno), generalmente a una temperatura de -78°C a 120°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a 90°C durante 5 minutos a 24 horas, preferiblemente de 60 minutos a 12 horas.

20 Etapa Id

20 El compuesto 1-3 puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula $\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^4)_2$ en el que R^4 es metilo o etilo, en un disolvente de reacción inerte tal como dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, *N,N'*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano (THF), benceno, tolueno, o cloroformo (preferiblemente benceno), generalmente a una temperatura de -78°C a 120°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a 90°C durante 5 minutos a 24 horas, preferiblemente de 60 minutos a 12 horas.

30 Etapa Ie

30 En esta Etapa, un compuesto ácido de fórmula 1-6 puede prepararse por la hidrólisis del compuesto de éster de fórmula 1-5 en un disolvente.

35 La hidrólisis puede ser llevada a cabo según procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la hidrólisis se lleva a cabo en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio. Disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol, y etilenglicol; éteres tales como tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME), y 1,4-dioxano; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF) y hexametilfosfolictriamida; y sulfóxidos tal como dimetil-sulfóxido (DMSO). Esta reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura en el intervalo de -20 a 100°C, por lo general de 20°C a 65°C durante 30 minutos a 24 horas, por lo general de 60 minutos a 10 horas.

40 La hidrólisis también puede ser llevada a cabo en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno; ácido sulfúrico; ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico; p-toluenosulfonato de piridinio; y ácido carboxílico, tales como ácido acético y ácido trifluoroacético. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, agua; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol, y etilenglicol; éteres tales como tetrahidrofurano (THF), 1,2-dimetoxietano (DME), y 1,4-dioxano; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF) y hexametilfosfolictriamida; y sulfóxidos tales como dimetil-sulfóxido (DMSO). Esta reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura en el intervalo de -20 a 100°C, por lo general de 20°C a 65°C durante 30 minutos a 24 horas, por lo general de 60 minutos a 10 horas.

50 De forma alternativa, el compuesto 1-6 puede prepararse a partir de los compuestos de fórmula 1-4 usando una condensación ácida de meldrum en condiciones de reacción conocidas para una persona experta (Masaji Suzuki *et al.*, *Heterocycles*, **53**, 2471 (2000)).

55 Etapa If

60 En esta Etapa, un compuesto de amida de fórmula (I) puede prepararse por la reacción de acoplamiento de un compuesto de amina de fórmula 1-7 con el compuesto ácido de fórmula 1-6 en presencia o ausencia de un reactivo de acoplamiento en un disolvente inerte. De ser deseado, esta reacción puede ser llevada a cabo en presencia o ausencia de un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxiazabenzotriazol.

65 La reacción normalmente y preferiblemente es efectuada en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción particular en la naturaleza del disolvente que se emplee, con tal de que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o sobre los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: acetona, nitrometano, DMF, sulfolano, DMSO, NMP, 2-butanona, acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo; y éteres, tales como tetrahidrofurano y dioxano.

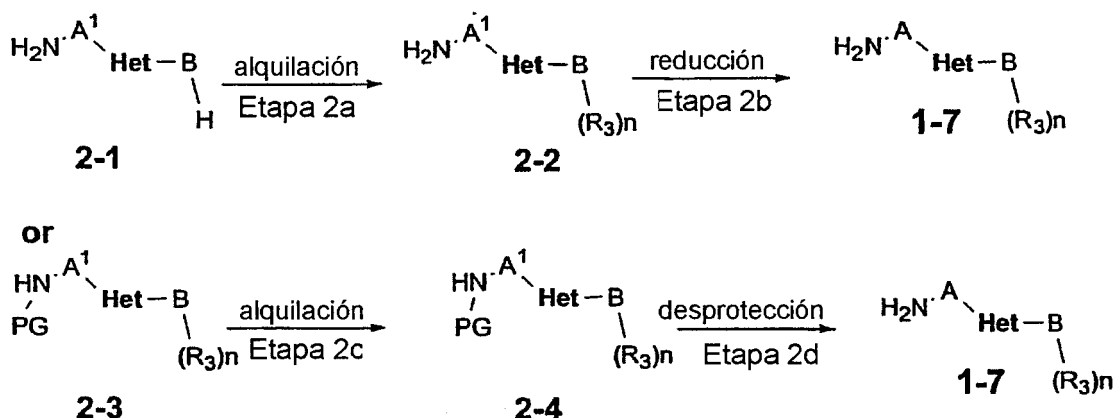
ES 2 338 882 T3

La reacción puede ocurrir en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y el material de partida o el reactivo usado. Sin embargo, en general, se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de -20°C a 100°C, más preferiblemente de aproximadamente 0°C a 60°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar extensamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y el disolvente empleado. Sin embargo, con tal de que la reacción sea efectuada en las condiciones preferidas citadas antes, un período de 5 minutos a 1 semana, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas, por lo general bastará.

Los reactivos de acoplamiento adecuados son aquellos típicamente usados en la síntesis de péptidos incluyendo, por ejemplo, diimidaz (por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbodiimida soluble en agua (WSC)), 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (BEP), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), azodicarboxilato-trifenilfosfina de dietilo, dietilcianofosfato, dietilfosforilazida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, *N,N'*-carbonildimidazol, fosfato de benzotriazol-1-il-dietilo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo. De ser deseado, la reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina y trietilamina.

Un compuesto de 1-7 puede prepararse a partir de los compuestos de fórmula 2-1 ó 2-3 en unas condiciones de reacción conocidas para una persona experta como se indica según el Esquema 2.

Esquema 2



(en el que PG es un grupo protector, preferiblemente tal como *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo; y A¹ es un grupo alcanoilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono).

En la etapa 2a, y 2c, un compuesto de fórmula 2-2 y 2-4 puede prepararse por alquilación de un compuesto de fórmula 2-1 y 2-3.

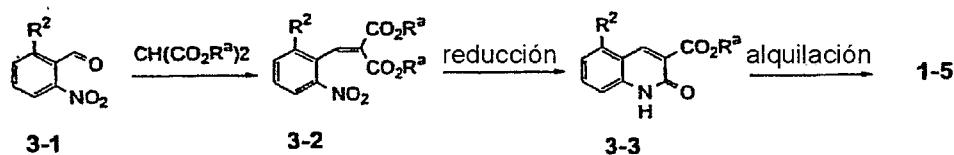
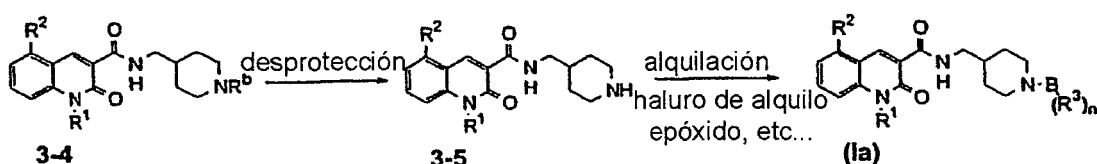
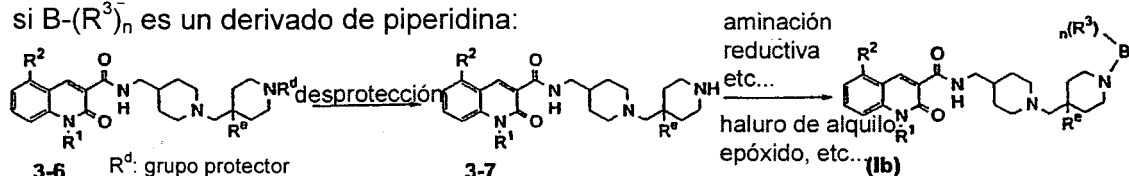
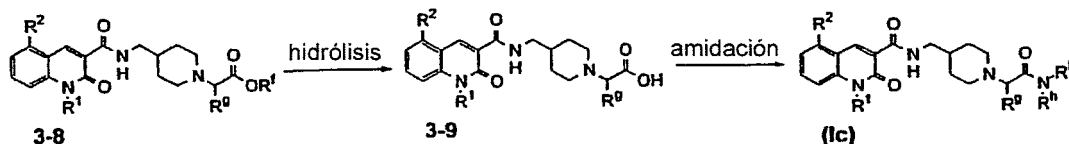
La reacción puede ocurrir en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y el material de partida o el reactivo usado. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0°C a 120°C, más preferiblemente de 0°C a 70°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar extensamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos y del disolvente empleado. Sin embargo, con tal de que la reacción pueda ser efectuada en las condiciones preferidas citadas antes, un período de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas, por lo general bastará.

En la etapa 2b, la reducción puede ser llevada a cabo en las mismas condiciones esenciales que en la etapa la.

De forma alternativa, algunos compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por un método indicado según el esquema 3 como a continuación en condiciones conocidas para una persona experta.

Esquema 3

Ruta alternativa a 1-5:

(en el que R^a es metilo o etilo)si R^b es un grupo protector tal como Boc:si $\text{B}-(\text{R}^3)_n$ es un derivado de piperidina:(en el que R^e es hidroxilo)si $\text{B}-(\text{R}^3)_n$ es un derivado de ácido acético:

(en el que R^9 es tal como alquilo C_{1-4} , R^r es alquilo C_{1-4} , R^9 es alquilo C_{1-4} , R^h y R^i son alquilo C_{1-4} o juntos puede formar un morfolinilo o piperidinilo).

Los compuestos de fórmula (I), y los intermedios de los métodos de preparación anteriormente mencionados pueden ser aislados y purificados según procedimientos convencionales, tales como destilación, recristalización o purificación cromatográfica.

Los compuestos ópticamente activos de esta invención pueden prepararse por varios métodos. Por ejemplo, los compuestos ópticamente activos de esta invención pueden ser obtenidos por separación cromatográfica, resolución enzimática o cristalización fraccionaria de los compuestos finales.

Varios compuestos de esta invención poseen un centro asimétrico. Por lo tanto, los compuestos pueden existir en formas ópticamente activas separadas (+) - y (-) -, así como en su racémico. La presente invención incluye todas tales formas dentro de su alcance. Los isómeros individuales pueden ser obtenidos por métodos conocidos, tales como reacción ópticamente selectiva o separación cromatográfica en la preparación del producto final o de su intermedio.

La invención sustancial también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los antes citados en la fórmula (I), pero por el hecho de que uno o varios átomos sean sustituidos por un átomo que tiene un número atómico o un número de masa diferente del número atómico o del número de masa encontrado por lo general en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sus profármacos, los ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, de dichos ésteres o

de dichos profármacos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están en la amplitud de esta invención. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los cuales isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C son incorporados, son útiles en ensayos de distribución de fármaco y/o sustrato en tejidos. Los isótopos de tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de presentación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semi-vida aumentada *in vivo* o menores requerimientos de dosificación y, de ahí, que puede ser preferida en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) de esta invención y sus profármacos generalmente pueden prepararse llevando a cabo el procedimiento descrito en los Esquemas descritos anteriormente y/o Ejemplos y Preparaciones siguientes, sometiendo el reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible a un reactivo no marcado isotópicamente. La presente invención incluye formas de sal de los compuestos (I) como se obtienen.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden ser capaces de formar cationes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los cationes no tóxicos de los compuestos de fórmula (I) farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por técnicas convencionales, por ejemplo, poniendo en contacto dicho compuesto con una cantidad estequiométrica de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino apropiado o metal alcalino-térreo (sodio, potasio, calcio y magnesio) en agua o un disolvente orgánico apropiado tal como etanol, isopropanol, sus mezclas, o parecidos.

Las bases que son usadas para preparar las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos de esta invención de fórmula (I) son las que forman sales de adición básicas no tóxicas, es decir, sales que contienen cationes farmacéuticamente aceptables, tales como adenina, arginina, citosina, lisina, benetamina (es decir, n-bencil-2-feniletilamina), benzatina (es decir, *N,N*-dibenciletilendiamina), colina, diolamina (es decir, dietanolamina), etilendiamina, glucosamina, glicina, guanidina, guanina, meglumina (es decir, *N*-metilglucamina), nicotinamida, olamina (es decir, etanolamina), ornitina, procaína, prolina, piridoxina, serina, tirosina, valina y trometamina (es decir, tris o tris(hidroximetil)aminometano). Las sales de adición básicas pueden prepararse según procedimientos convencionales.

En la medida en que ciertos compuestos de esta invención son compuestos básicos, son por lo tanto capaces de formar una amplia variedad de sales diferentes con varios ácidos inorgánicos y orgánicos.

Los ácidos que son usados para preparar las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de esta invención de fórmula (I) son los que forman sales de adición ácida no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, malato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, adipato, aspartato, camsilato, edisilato (es decir, 1,2-etanodisulfonato), estolato (es decir, laurilsulfato), gluceptato (es decir, glucoheptonato), gluconato, 3-hidroxi-2-naftoato, xinofoato (es decir, 1-hidroxi-2-naftoato), isetionato, (es decir, 2-hidroxi-etanosulfonato), mucato (es decir, galactarato), 2-nafsilato (es decir, naftalenosulfonato, estearato, colato, glucuronato, glutamato, hipurato, lactobionato, lisinato, maleato, mandelato, napadisilato, nicasinato, poligalacturonato, salicilato, sulfosalicilato, tanato, triptofanato, borato, carbonato, oleato, ftalato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Las sales de adición ácidas pueden prepararse según procedimientos convencionales.

Para una revisión de sales adecuadas véase Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19, 1977.

También incluidos en la amplitud de esta invención están bioprecusores (también llamados profármacos) de los compuestos de fórmula (I). Un bioprecursor de un compuesto de la fórmula (I) es un derivado químico de ello que fácilmente es reconvertido en el compuesto parental de fórmula (I) en sistemas biológicos. En particular, un bioprecursor de un compuesto de fórmula (I) es reconvertido al compuesto parental de fórmula (I) después de que el bioprecursor haya sido administrado, y absorbido por un sujeto mamífero, por ejemplo, un sujeto humano. Por ejemplo, es posible hacer un bioprecursor de los compuestos de fórmula (I) en el que tanto L como W incluyan grupos hidroxilo haciendo un éster del grupo hidroxilo. Cuando sólo uno de L y W incluye el grupo hidroxilo, sólo un monoéster es posible. Cuando tanto L como W incluyen hidroxilo, pueden hacerse mono- y di-ésteres (que pueden ser los mismos o diferentes). Ésteres típicos son ésteres de alcanonato simples, tales como acetato, propionato, butirato, etc. Además, cuando L o W incluyen un grupo hidroxilo, los bioprecusores pueden hacerse convirtiendo el grupo hidroxilo en un derivado de aciloximetilo (por ejemplo, un derivado de pivaloiloximetilo) por reacción con un haluro de aciloximetilo (por ejemplo, cloruro de pivaloiloximetilo).

Cuando los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden formar solvatos tales como hidratos, tales solvatos están incluidos en la amplitud de esta invención.

Método para evaluar actividades biológicas

Las afinidades de unión del receptor 5-HT₄ de los compuestos de esta invención se determina según los procedimientos siguientes.

ES 2 338 882 T3

Preparación de la membrana

Fueron suministradas de un matadero cabezas de cerdo. Los tejidos del estriado fueron disecados, pesados y homogeneizados en 15 volúmenes de HEPES helado 50 mM (pH 7,5) en un homogeneizador Polytron (30 s a velocidad máxima). La suspensión fue centrifugada a 48.000 g y 4°C durante 15 minutos. El pelet resultante fue resuspendido en un volumen apropiado de HEPES helado 50 mM, fue distribuido en alícuotas y almacenado a -80°C hasta su uso.

Fueron también suministradas por un matadero cabezas bovinas. Los tejidos del estriado fueron disecados, pesados y homogeneizados en 20 volúmenes de Tris-HCl helado 50 mM (pH 7,4) en un homogeneizador Polytron (30 s a velocidad máxima). La suspensión fue centrifugada a 20.000 g y 4°C durante 30 minutos. El pelet resultante fue resuspendido en 15 volúmenes de Tris-HCl helado 50 mM, fue homogeneizado y centrifugado de nuevo de la misma manera. El pelet final fue resuspendido en un volumen apropiado de Tris-HCl 50 mM, fue distribuido en alícuotas y almacenado a -80°C hasta su uso.

Los tejidos corticales cerebrales fueron retirados de ratas macho Sprague-Dawley (SD) (Japón SLC), fueron pesados y colocados en 10 volúmenes de Tris-HCl helado 50 mM (pH 7,5). Esto fue homogeneizado en un homogeneizador Polytron (30 s a velocidad máxima) y posteriormente fue centrifugado a 48.000 g y 4°C durante 15 minutos. El pelet resultante fue resuspendido en Tris-HCl helado 50 mM, fue homogeneizado y centrifugado de nuevo de la misma manera. El pelet final fue resuspendido en un volumen apropiado de Tris-HCl 50 mM, fue distribuido en alícuotas y almacenado a -80°C hasta su uso.

Las concentraciones de proteína de los homogeneizados fueron determinadas por el método de Bradford o el método de proteínas BCA (Pierce) con BSA como estándar.

Ensayos de unión

La afinidad de compuestos para los receptores 5-HT₄ de cerdo o bovino y 5-HT₃ de rata fue evaluada utilizando ligandos radiomarcados específicos, GR 113808 ({1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}[metil-³H]-1*H*-indol-3-carboxilato) y BRL 43694 (1-metil-*N*-(9-[metil-³H]-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida). Los compuestos fueron incubados con 25-100 pM de [³H]-GR 113808 (Amersham) y 0,6-1 mg de proteína de membranas del estriado de cerdo o bovinas suspendidas en un volumen final de 0,8-1 ml de Tris-HCl 50 mM (pH 7,5). La unión no específica fue determinada con 5-HT 10-50 μM. La unión de [³H]-BRL 43694 (NEN) 0,3 nM fue medida usando 400 μg de proteína de membranas corticales de rata suspendidas en un volumen final de 500 μl de Tris-HCl 50 mM (pH 7,5). La unión no específica fue determinada con 5-HT 10 μM.

Las placas fueron incubadas a temperatura ambiente en un agitador de placa durante 30 minutos. Los ensayos fueron parados por filtración rápida usando una cosechadora de células Brandell a través de filtros Wallac-B preempapados en poli(etilenimina) del 2% a 4°C durante 60-90 minutos. Los filtros fueron lavados tres veces con 1 ml de HEPES helado 50 mM, y fueron secados en un microondas o a temperatura ambiente. Fueron medidos en bolsas y calentados con un contador de centelleo MeltiLex (Wallac) o empapados en un BetaplateScint (Wallac). La radiactividad del receptor unido fue cuantificada usando el contador Big-spot, contador Betaplate (Wallac) o contador LS (Packard).

Unión de 5-HT₄ humano

Células HEK293 transfectadas de 5-HT_{4(d)} humanas fueron preparadas y cultivadas en el laboratorio. Las células recogidas fueron suspendidas en HEPES 50 mM (pH 7,4 a 4°C) suplementado con cóctel de inhibidor de proteasa (Boehringer, dilución 1:1000) y fueron homogeneizadas usando un juego disruptor PT 1200 de Polytron manual ergonómico mantenido a la potencia máxima durante 30 s en hielo. Los homogeneizados fueron centrifugados a 40.000 g x a 4°C durante 30 minutos. Los peletes entonces fueron resuspendidos en HEPES 50 mM (pH 7,4 a 4°C) y fueron centrifugados una vez más de la misma manera. Los peletes finales fueron resuspendidos en un volumen apropiado de HEPES 50 mM (pH 7,4 a 25°C), fueron homogeneizados, repartidos en alícuotas y almacenados a -80°C hasta su uso. Una alícuota de las fracciones de membrana fue usada para la determinación de la concentración de proteínas usando un kit de ensayo de proteínas BCA (PIERCE) y el lector de placas ARVOsx (Wallac).

Para los experimentos de unión, 25 μl de los compuestos de ensayo fueron incubados con 25 μl de [³H]-GR113808 (Amersham, final 0,2 nM) y 150 μl de homogeneizado de membrana y soluciones de suspensión de perlas WGA-SPA (Amersham) (10 μg de proteína y 1 mg de perlas de SPA/pocillo) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica fue determinada por GR113808 1 μM (Tocris) a la concentración final. La incubación fue terminada por centrifugación a 1000 revoluciones por minuto. La radiactividad del receptor unido fue cuantificada por recuento con el contador de placa MicroBeta (Wallac).

Todos los compuestos preparados en los ejemplos de trabajo como se describe más abajo fueron analizados por este método, y mostraron valores de Ki de 1,5 nM a 8,6 nM en lo que concierne a la inhibición de unión en el receptor 5-HT₄.

Ensayo funcional

La presencia de receptores 5-HT₄ en el esófago de rata y la capacidad de demostrar agonismo parcial en la preparación de TMM se ha publicado en la bibliografía (Véase G. S. Baxter *et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* (1991) **343**: 439-446; M. Yukiko *et al. JPET* (1997) **283**: 1000-1008; y J. J. Reeves *et al. Br. J. Pharmacol.* (1991) **103**: 1067-1072). Más específicamente, la actividad agonista parcial puede ser medida de acuerdo con los procedimientos siguientes.

Ratas SD machos (Charles River) que pesaban 250-350 g fueron sedadas y luego sacrificadas por dislocación cervical. El esófago fue diseccionado del inmediatamente proximal al estómago (incluyendo el pedazo de estómago para marcar el extremo distal) hasta el nivel de la tráquea y luego fue colocado en una solución de Krebs recién preparada.

La capa de músculo esquelético externo fue eliminada en una vez retirando la capa de músculo liso subyacente usando fórceps (estómago a la dirección traqueal). Se conoce la cámara interna restante del músculo liso como TMM. Esta fue ajustada a 2 cm a partir del "extremo del estómago" original y el resto se desechó.

Las TMM fueron montadas como cámaras enteras "abiertas" en la orientación longitudinal en baños de órgano de 5 ml rellenos con Krebs aireado caliente (32°C). Los tejidos fueron colocados bajo una tensión inicial de 750 mg y se dejó equilibrar durante 60 minutos. Los tejidos fueron re-tensionados dos veces en intervalos de 15 minutos durante el período de equilibrado. El caudal de la bomba fue puesto a 2 ml/min durante este tiempo.

Después del equilibrado, la bomba fue desactivada. Los tejidos fueron expuestos a carbacol 1 μM y fueron contraídos y alcanzaron una meseta contráctil estable a los 15 minutos. Los tejidos fueron entonces sometidos a 5-HT 1 μM (esto fue para iniciar los tejidos). Los tejidos se relajaron en respuesta a 5-HT bastante rápidamente en 1 minuto. Tan pronto hubo ocurrido la relajación máxima y fue tomada una medida, los tejidos fueron lavados a velocidad máxima (66 ml/min) durante al menos 1 minuto y hasta que la línea de fondo original (precarbacol y 5-HT) volvió (por lo general, la línea de fondo cayó por debajo de la original después del equilibrado inicial). Se redujo el caudal de la bomba a 2 ml/min y los tejidos fueron dejados 60 minutos.

Una curva respuesta de concentración acumulativa (CEC) de 5-HT fue construida a través del intervalo de 0,1 nM a 1 μM, en incrementos de unidad semi-logarítmica (*curva 1* de 5-HT para el análisis de datos). El tiempo de contacto entre dosis fue de 3 minutos o hasta que la meseta se estabilizó. Los tejidos respondieron más rápido según la concentración de 5-HT aumentaba en el baño. En el extremo de la curva, los tejidos fueron lavados (a una velocidad máxima) cuanto antes para evitar la desensibilización de los receptores. Se redujo la velocidad de la bomba a 2 ml/min y los tejidos fueron dejados 60 minutos.

Una segunda CEC fue realizada - tanto para 5-HT (para tejidos control de tiempo), como para agonista de 5-HT₄ (estándar) o un compuesto de ensayo (*curva 2* para el análisis de datos). El tiempo de contacto varió para otros agonistas de 5-HT₄ y los compuestos de ensayo y fue adaptado de acuerdo con las respuestas individuales de los tejidos a cada agente particular. En los tejidos expuestos a un compuesto de ensayo, una alta concentración (1 μM) de un antagonista de 5-HT₄ (SB 203,186: éster de 2-(1-piperidinil)etilo del ácido 1*H*-indol-3-carboxílico, Tocris) fue añadido al baño después de la última concentración del compuesto de ensayo. Esto fue para ver si alguna relajación inducida por agonista (si estaba presente) podía ser invertida. SB 203,186 invirtió la relajación inducida por 5-HT, restaurando el grado original del tejido del tono inducido por carbacol.

La actividad agonista de los compuestos de ensayo fue confirmada preincubando tejidos con el antagonista de 5HT₄ estándar 100 nM tal como el SB 203,186. El SB 203,186 fue añadido al baño 5 minutos antes de la adición de carbacol antes de la *curva 2*. Los tejidos deben ser "apareados" para el análisis de datos, es decir, el compuesto de ensayo en ausencia de SB 203,186 en un tejido fue comparado con el compuesto de ensayo en presencia de SB 203,186 en un tejido separado. No fue posible llevar a cabo una *curva 3*, es decir la *curva 1* de 5-HT, seguido de la *curva 2* del compuesto de ensayo (-SB 203,186), seguido de la *curva 3* del compuesto de ensayo (+ SB 203,186).

Aumento de cAMP inducido por agonista en células HEK293 transfectadas de 5-HT_{4(d)} humanas

Células HEK293 transfectadas de 5-HT_{4(d)} humanas fueron establecidas en el laboratorio. Las células fueron cultivadas a 37°C y 5% de CO₂ en DMEM suplementado con 10% de FCS, HEPES 20 mM (pH 7,4), 200 g/ml de higromicina B (Gibco), 100 unidades/ml de penicilina y 100 μg/ml de estreptomina.

Las células fueron cultivadas hasta la confluencia del 60-80%. El día anterior antes del tratamiento con compuestos dializados FCS (Gibco) fue sustituido por normal y las células fueron incubadas de la noche a la mañana.

Los compuestos fueron preparados en placas de 96 pocillos (12,5 μl/pocillo). Las células fueron cultivadas con PBS/EDTA 1 mM, fueron centrifugadas y lavadas con PBS. Al principio del ensayo, el pellet de células fue resuspendido en DMEM suplementado con HEPES 20 mM, pargilina 10 μM (Sigma) y 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM (Sigma) a una concentración de 1,6 x 10⁵ células/ml y fueron dejadas 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción fue iniciada por la adición de las células en placas (12,5 μl/pocillo). Después de la incubación durante 15 minutos a temperatura ambiente, fue añadido 1% de Triton X-100 para parar la reacción (25 μl/pocillo) y las placas fueron de-

5 jadas durante 30 minutos a temperatura ambiente. La detección de cAMP basado en fluorescencia resuelto en tiempo homogéneo (Schering) fue hecha de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El contador de multimarcaje AR-VOsx (Wallac) fue usado para medir HTRF (excitación 320 nm, emisión 665 nm/620 nm, tiempo de retención 50 μ s, tiempo de ventana 400 μ s).

Los datos fueron analizados basados en la relación de intensidad de fluorescencia de cada pocillo a 620 nm y 665 nm seguido de la cuantificación de cAMP usando la curva estándar de cAMP.

10 El aumento de la producción de cAMP obtenido por cada compuesto fue normalizado a la cantidad del cAMP producido por serotonina 1000 nM (Sigma).

Todos los compuestos de los Ejemplos mostraron actividad agonista al receptor 5HT₄.

15 *Unión de dofetilida humana*

Células HEK293S transfectadas de HERG humanas fueron preparados y cultivadas en el laboratorio. Las células recogidas fueron suspendidas en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 4°C) y fueron homogeneizadas usando un juego disruptor PT 1200 de Polytron manual ergonómico puesto a la potencia máxima durante 20 s en hielo. Los homogeneizados fueron centrifugados a 48.000 x g a 4°C durante 20 minutos. Los peletes fueron resuspendidos entonces, homogeneizados, y centrifugados una vez más de la misma manera. Los peletes finales fueron resuspendidos en un volumen apropiado de Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, MgCl₂ 1 mM (pH 7,4 a 4°C), fueron homogeneizados, y puestos en alícuotas y almacenados a -80°C hasta su uso. Una alícuota de las fracciones de membrana fue usada para la determinación de la concentración de proteínas usando un kit de ensayo de proteínas BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVOSX (Wallac).

25 Los ensayos de unión fueron llevados a cabo en un volumen total de 200 μ l en placas de 96 pocillos. Veinte μ l de compuestos de ensayo fueron incubados con 20 μ l de [³H]-dofetilida (Amersham, 5 nM final) y 160 μ l de homogeneizado de membrana (25 μ g de proteína) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica fue determinada con dofetilida 10 μ M a la concentración final. La incubación fue terminada por filtración rápida al vacío sobre un filtro Betaplate GF/B del 0,5% preempapado usando una cosechadora de células Skatron con Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4 a 4°C. Los filtros fueron secados, puestos en bolsas de muestra y rellenos con Betaplate Scint. La radiactividad unida al filtro fue contada con un contador Wallac Betaplate.

35 *Ensayo I_{HERG}*

Células HEK 293 que expresaban establemente el canal de potasio de HERG fueron usadas para el estudio electrofisiológico. La metodología para la transfección estable de este canal en células HEK puede ser encontrada en otras publicaciones (Z. Zhou *et al.*, 1998, *Biophysical journal*, **74**, págs. 230-241). Antes del día de la experimentación, las células fueron cultivadas en placas de cultivo y fueron colocadas en portas de vidrio en un medio MEM estándar con 10% de FCS. Las células colocadas en placas fueron almacenadas en una incubadora a 37°C y fueron mantenidas en una atmósfera de 95% de O₂/5% de CO₂. Las células fueron estudiadas entre 15-28 horas después de la cosecha.

45 Las corrientes de HERG fueron estudiadas usando la técnica "patch clamp" estándar en el modo de célula entera. Durante el experimento las células fueron superfundidas con una solución estándar externa de la composición siguiente (mM); NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; Glucosa, 10; HEPES, 5; pH 7,4 con NaOH. Los registros de célula entera fueron hechas usando un amplificador de "patch clamp" y pipetas "patch" que tienen una resistencia de 1-3 MOhm cuando se llenan de la solución estándar interna de la composición siguiente (mM); KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1,0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7,2 con KOH.

50 Sólo aquellas células con resistencias de acceso por debajo de 15 M Ω y resistencias de sellado > 1 G Ω fueron aceptadas para las experimentaciones. La compensación de la resistencia en serie fue aplicada hasta un máximo del 80%. Ninguna substracción de pérdidas fue hecha. Sin embargo, la resistencia de acceso aceptable dependió del tamaño de las corrientes registradas y del nivel de compensación de la resistencia en serie que pueda ser usada seguramente. Después de conseguir la configuración de células enteras y suficientes para la diálisis de células con la solución de pipeta (> 5 min), fue aplicado un protocolo de voltaje estándar a la célula para provocar corrientes de membrana. El protocolo de voltaje es el siguiente. La membrana fue despolarizada desde un potencial propio de -80 mV a +20 mV durante 1000 ms. Esto fue seguido de una rampa de voltaje descendente (velocidad 0,5 mV ms⁻¹) por debajo del potencial propio. El protocolo de voltaje fue aplicado a una célula continuamente en todos los momentos del experimento cada 4 segundos (0,25 Hz). La amplitud de la corriente máxima obtenida alrededor de -40 mV durante la rampa fue medida. Una vez que fueron obtenidas respuestas de corriente estables provocadas en la solución externa, el vehículo (0,5% de DMSO en una solución estándar externa) fue aplicado durante 10-20 minutos mediante una bomba peristáltica. Cuando hubo cambios mínimos de la amplitud de la respuesta de corriente provocada en la condición control de vehículo, el compuesto de ensayo a 0,3, 1,3, 10, μ M fue aplicado durante un período de 10 minutos. El período de 10 minutos incluía el tiempo cuyo suministro de la solución pasaba por el tubo del depósito de la solución a la cámara de registro vía la bomba. El tiempo de exposición de las células a la solución del compuesto fue más de 5 minutos después de que la concentración de fármaco en la cámara alcanzó bien la concentración pretendida. Hubo reversibilidad. Finalmente, las células fueron expuestas a altas dosis de dofetilida (5 μ M), un bloqueante específico de IKr, para evaluar la corriente endógena insensible.

Todos los experimentos fueron realizados a temperatura ambiente ($23 \pm 1^\circ\text{C}$). Las corrientes de membrana provocadas fueron registradas en línea en un ordenador, fueron filtradas a 500-1 KHz (Bessel-3dB) y fueron muestreadas a 1-2 KHz usando un amplificador de patch clamp y un software de análisis de datos específico. La amplitud de corriente máxima, que ocurrió alrededor de -40 mV, fue la línea medida en el ordenador.

La media aritmética de los diez valores de amplitud fue calculada en condiciones control y en presencia del fármaco. La disminución en porcentaje de I_N en cada experimento fue obtenida por el valor normalizado de corriente usando la fórmula siguiente: $I_N = (1 - I_D/I_C) \times 100$, donde I_D es el valor medio de corriente en presencia del fármaco e I_C es el valor de corriente medio en condiciones de control. Fueron realizados experimentos separados para cada concentración de fármaco o control por tiempos, y la media aritmética en cada experimento se define como el resultado del estudio.

Método del modelo del vaciamiento gástrico en ratas

Los efectos de compuestos sobre el vaciamiento gástrico en ratas fueron examinados por el método modificado de D. A. Droppleman *et al.* (*J. Pharmacol. Methods* **4**, 227-230 (1980)). La comida de ensayo, comida calórica sin grasas, fue preparada de acuerdo con el método de S. Ueki *et al.* *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **49** (II), 618-625 (1999)). Ratas IGS-SD (Macho, 7w, 230-270 g) fueron compradas en Charles River de Japón (Atsugi). Estas ratas fueron usadas en los experimentos después de una aclimatación de una semana. En los experimentos, las ratas fueron dejadas en ayunas 15 horas antes de los experimentos, aunque tuvieron acceso libre al agua. Cuarenta y cinco minutos antes del principio del experimento, el agua fue retirada de la jaula para impedir a las ratas que tomaran agua. Cinco minutos antes de la administración de la comida de ensayo, los compuestos de ensayo, cisaprida o el vehículo fueron medicados vía una ruta apropiada a las ratas ($n=8-10$) en un volumen de 0,1 ml por 100 g de peso corporal. La cisaprida (3 mg/kg) fue usada como un control positivo del experimento. Se dieron a las ratas 3 ml de la comida de ensayo por cebado y fueron devueltas a las jaulas. Treinta minutos después de la administración de la comida, las ratas fueron sacrificadas por exposición a CO_2 . Después de una laparotomía mediana, el estómago se liga al esfínter esofágico inferior (LES) y el píloro. Entonces el estómago se retira y se pesa (A). Después de que el estómago fue abierto y aclarado con solución salina del 0,9%, fue secada la cara con el tejido para eliminar cualquier líquido en exceso y fue pesado de nuevo (B).

Después de descartar las ratas que habían comido excremento o que habían dado pérdidas artificiales, la velocidad de vaciamiento gástrico para los animales individuales fue calculada por la fórmula: velocidad de VG (%) = $(A-B)/\text{peso de la comida de ensayo}$.

Motilidad gástrica en perros conscientes

La operación quirúrgica en perros fue realizada por el método modificado de Z. Itoh *et al.* (*Gastroenterol. Jpn.*, **12**, 275-283 (1977)). Los efectos de compuestos de ensayo sobre la motilidad gástrica en perros fueron examinados por el método modificado de N. Toshida *et al.* (*J. Pharmacol. Exp/Ther.*, **257**, 781-787 (1991)).

Una evaluación en estado de ayuno: A los animales les fue implantado crónicamente un transductor de fuerza de medida de tensión en el cuerpo gástrico, y fueron sometidos a ayuno de la noche a la mañana antes del experimento. La motilidad gástrica fue registrada continuamente por un sistema de telemetría durante 8 h después de la administración del compuesto. Para cuantificar el cambio de motilidad gastrointestinal, fue determinado el índice motor como el área bajo las curvas de contracción durante cada período de 2 h dividido por la altura del pico de la contracción migrante interdigestiva.

Una evaluación en estado postprandial: A los animales les fue implantado crónicamente un transductor de fuerza de medida de tensión en el cuerpo gástrico, y fueron sometidos a ayuno de la noche a la mañana antes del experimento. Se les indujo motilidad postprandial alimentándolos con comida sólida (100 gramos), y el compuesto fue administrado 2 h más tarde. La motilidad gástrica fue registrada continuamente por un sistema de telemetría durante 8 h después de la administración del compuesto. El índice motor fue determinado para cuantificar el cambio de motilidad gastrointestinal como el área bajo las curvas de contracción durante cada período de 1 h dividido por el área bajo las curvas de contracción durante 1 h antes de la administración del compuesto.

Los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden ser administrados vía rutas orales, parenterales o vía tópicas a mamíferos. En general, estos compuestos son administrados más deseablemente a seres humanos en dosis en el intervalo de 0,3 mg a 750 mg por día, preferiblemente de 10 mg a 500 mg por día, aunque ocurran necesariamente variaciones dependiendo del peso y la condición del sujeto que se trate, el estado de la enfermedad que se trate y la ruta de administración escogida particular. Sin embargo, por ejemplo, un nivel de dosificación que esté en el intervalo de 0,06 mg a 2 mg por kg de peso corporal por día se emplea más deseablemente para el tratamiento de la inflamación.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables o diluyentes por las rutas anteriores antes indicadas, y tal administración puede ser llevada a cabo en dosis solas o múltiples. Más particularmente, los nuevos agentes terapéuticos de la invención pueden ser administrados en una amplia variedad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden ser combinados con varios vehículos farmacéuticamente aceptables inertes en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, píldoras, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, bálsamos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes, y otros similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, un medio estéril acuoso y varios disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuti-

cas orales pueden ser adecuadamente aromatizadas y/o condimentadas. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención están presentes en tales formas de dosificación a un nivel de concentración en el intervalo de 5% a 70% en peso, preferiblemente de 10% a 50% en peso.

5 Para la administración oral, pueden ser empleados comprimidos que contengan varios excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de dipotasio y glicina con varios agentes disgregantes tales como almidón y preferiblemente almidón de grano, patata o tapioca, ácido algínico y ciertos silicatos comple-
10 jos, junto con aglomerantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y acacia. Además, son a menudo muy útiles para formar comprimidos agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y talco. Composiciones sólidas de un tipo similar también pueden ser empleadas como cargas en cápsulas de gelatina; materiales preferidos en referencia a esto también incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando son deseadas suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo puede ser combinado con varios azúcares o agentes aromatizantes, materias colorantes o tintes, y, de ser deseado, agentes emulsionantes y/o de suspensión también, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y varias combinaciones similares.

Para la administración parenteral, pueden ser empleadas soluciones de un compuesto de la presente invención en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben ser adecuadamente tamponadas (preferiblemente pH > 8) si fuera necesario y el diluyente líquido debe ser primero isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para objetivos de inyección intravenosas. Las soluciones oleosas son adecuadas para objetivos de in-
20 trayección articular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se logra fácilmente por técnicas farmacéuticas estándar conocidas por los expertos en la técnica. Además, es también posible administrar los compuestos de la presente invención tópicamente cuando se traten condiciones inflamatorias de la piel y esto preferiblemente puede hacerse por vía de cremas, jaleas, geles, pastas, ungüentos y similares, conforme a la práctica farmacéutica estándar.

Ejemplos

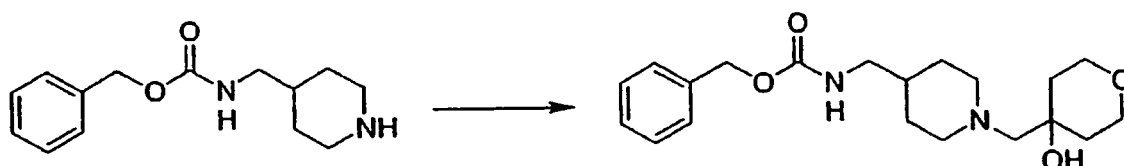
La invención es ilustrada en los ejemplos siguientes no limitantes en los que, a no ser que se indique de otra mane-
30 ra: todas las operaciones fueron llevadas a cabo temperatura ambiente o ambiental, es decir, en el intervalo de 18-25°C; la evaporación del disolvente fue llevada a cabo usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida con una temperatura del baño de hasta 60°C; las reacciones fueron controladas por cromatografía en capa fina (tlc) y los tiempos de reacción se dan sólo ilustrativamente; los puntos de fusión (p.f.) dados no están corregidos (el polimorfismo puede causar puntos de fusión diferentes); la estructura y la pureza de todos los compuestos aislados fueron comprobadas por al menos una de las técnicas siguientes: tlc (placas de TLC pre-revestidas de gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck o placas de HPTLC pre-revestidas de NH₂ F_{254s} de Merck), espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear (RMN), espec-
35 tros de absorción de infrarrojo (IR) o microanálisis. Los rendimientos se proporcionan sólo con objetivos ilustrativos. La cromatografía flash de columna fue llevada a cabo usando 60 gel de sílice de Merck (230-400 malla ASTM) o DU3050 Chromatorex® de Fuji Silysia (Tipo Amino, 30~50 μm). Los datos espectrales de masa de baja resolución (EI) fueron obtenidos en un espectrómetro de masas Integrity (Waters) o un espectrómetro de masa Automass 120 (JEOL). Los datos espectrales de masa de baja resolución (ESI) fueron obtenidos en un espectrómetro de masa ZMD2 (Waters) o un espectrómetro de masa Quattro II (Micromasas). Los datos de RMN fueron determinados a 270 MHz (espectrómetro JNM-LA 270 de JEOL) o 300 MHz (JNM-LA300 de JEOL) usando cloroformo deuterado (99,8% D) o dimetilsulfóxido (99,9% D) como disolvente a no ser que se indique de otra manera, en relación con tetrametilsilano (TMS) como estándar interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuatriplete, m = multiplete, etc. Los espectros IR fueron medidos por un espectrómetro de infrarrojos Shimadzu (IR-470). Las rotaciones ópticas fueron medidas usando un polarímetro digital DIP-370 de JASCO (Spectroscopic Co. de Japón, Ltd.). Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), L (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (mol), mmol (milimoles), eq. (equivalente(s)).

Ejemplo 1

5 *5-cloro-N-({1-[(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida*

Etapa 1

{1-[(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)carbamato de bencilo



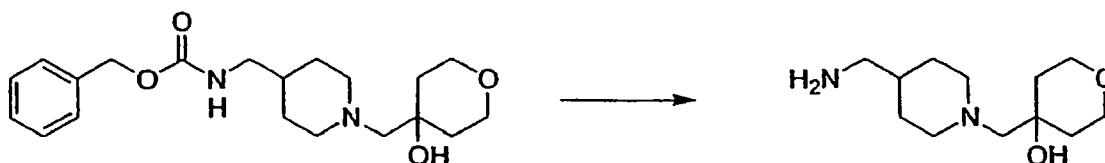
ES 2 338 882 T3

Una mezcla de (piperidin-4-ilmetil)carbamato de bencilo (7,77 g, 31,3 mmoles, Bose, D. Subhas *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6903) y 1,6-dioxaspiro[2.5]octano (4,29 g, 37,6 mmoles, Satyamurthy, Nagichettiar *et al.*, *Phosphorous Sulfur*, 1984, **19**, 113) en metanol (93 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 20 h. Entonces la mezcla fue sometida a reflujo durante 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente fue eliminado *in vacuo*. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:20) para dar 5,60 g (49%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,40-7,30 (5 H, m), 5,09 (2 H, s), 4,85 (1 H, ancho), 3,85-3,72 (4 H,m), 3,08 (2 H, t, J=6,4 Hz), 2,88-2,83 (2 H,m), 2,61 (1 H, s), 2,36-2,30 (4 H,m), 1,77-1,19 (9 H, m).

Etapa 2

4-{[4-(Aminometil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-ol



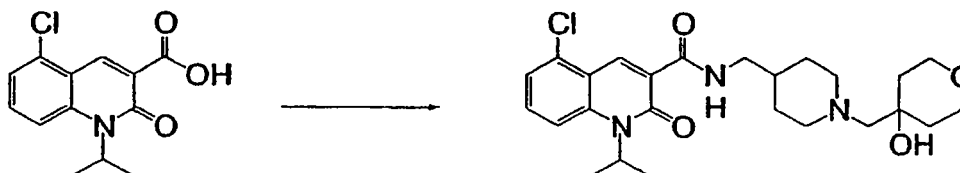
Una mezcla de ({1-[4-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)carbamato de bencilo (5,60 g, 15,5 mmoles, etapa 1) y paladio sobre carbono activado (10% en peso, 1,20 g) en metanol (250 mL) fue hidrogenada a temperatura ambiente durante 20 h. Entonces, la mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado fue concentrado *in vacuo* para dar 3,30 g (94%) del compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo.

MS (ESI) m/z: 229 (M+H⁺).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,19-1,28 (2 H, m), 1,44-1,63 (8 H, m), 1,65-1,71 (2 H, m), 2,32 (2 H, s), 2,35 (2 H, t, J=11,0 Hz), 2,57 (2 H, d, J=5,7 Hz), 2,85-2,90 (2 H, m), 3,70-3,81 (4 H, m).

Etapa 3

5-Cloro-N-({1-[4-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida



A una solución de ácido 5-cloro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (111 mg, 0,418 mmoles, etapa 4 en la preparación 1) en diclorometano (1 mL) fue añadido cloruro de oxalilo (0,11 mL, 1,26 mmoles) y una gota de *N,N*-dimetilformamida a 0°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 0,5 h. El disolvente y la cantidad en exceso de cloruro de oxalilo fueron eliminados *in vacuo*. El residuo fue disuelto en diclorometano (1 mL), fue añadido 4-{[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-ol (191 mg, 0,837 mmoles, etapa 2) a 0°C y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces, la mezcla fue inactivada con agua (10 mL), y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (20 mL x 2). La capa orgánica fue secada con sulfato de sodio y concentrada *in vacuo*. El residuo fue cristalizado a partir de isopropanol para dar 156 mg (78%) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 476 (M+H⁺).

p.f.: 227°C.

IR (KBr) ν: 3420, 3271, 2945, 2925, 2860, 2788, 2745, 1672, 1609, 1582, 1545, 1447, 1385, 1344, 1205, 1151, 1101, 1015, 984, 985, 845, 802 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,88 (1 H, m ancho), 9,34 (1 H, s), 7,53 (2 H, m), 7,35 (1 H, m), 3,76 (4 H, m), 3,37 (2 H, t, J=6, 2 Hz), 2,88 (2 H, d, J=11, 6 Hz), 2,36 (2 H, m), 2,31 (2 H, s), 1,75 (2 H, d, J=12,7 Hz), 1,67 (6 H, d, J=7,2 Hz), 1,65-1,30 (7 H, m). Las señales debidas a $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$ y $\underline{\text{OH}}$ no fueron observadas.

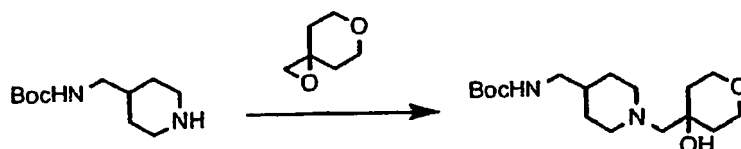
Anál. calc. para C₂₅H₃₄N₃O₄Cl·0,6H₂O: C, 61,68; H, 7,29; N, 8,63. Encontrado: C, 61,38; H, 7,03; N, 8,59.

ES 2 338 882 T3

Ruta alternativa a 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol

Etapa 1

{1-[(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil}carbamato de *tert*-butilo



A una solución agitada de (piperidin-4-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (22,3 g, 104 mmoles) en metanol fue añadido 1,6-dioxaspiro[2.5]octano (14,2 g, 124 mmoles, Satyamurthy, Nagichettiar *et al.*, *Phosphorus Sulfur*, 1984, **19**, 113) a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla fue calentada a 60°C durante 4 h. Los componentes volátiles fueron eliminados por evaporación y el aceite viscoso resultante fue precipitado con una mezcla de hexano y dietiléter. El precipitado fue recogido por filtración y fue recrystalizado a partir de una mezcla de *n*-hexano y 2-propanol para dar 14,2 g (42%) del compuesto del título como un polvo incoloro.

MS (ESI) *m/z*: 329 (M+H⁺).

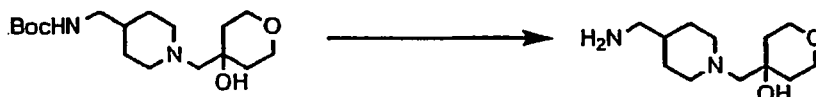
p.f.: 104°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,23-1,31 (2 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,51-1,69 (8 H, m), 2,27-2,38 (4 H, m), 2,83-2,88 (2 H, m), 3,00 (2 H, t, J=6, 2 Hz), 3,70-3,85 (4 H, m).

Anál. calc. para C₁₇H₃₂N₂O₄: C, 62,17; H, 9,82; N, 8,53. Encontrado: C, 62,07; H, 9,92; N, 8,58.

Etapa 2

4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol



A una solución de ({1-[(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il} metil}carbamato de *tert*-butilo (50,28 g, 153 mmoles, etapa 1) en metanol fue añadido cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (200 mL, 800 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 4 h, los materiales volátiles fueron eliminados por evaporación. El sólido amorfo resultante fue precipitado con dietil-éter/metanol (5:1). El precipitado fue recogido y fue añadido a hidróxido de sodio acuoso 6 N enfriado en hielo (200 mL) gradualmente. La mezcla fue extraída con diclorometano/metanol (10:1,500 mL x 4). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas con sulfato de magnesio y concentradas *in vacuo* para dar 24,90 g (99%) del compuesto del título como un sólido amorfo marrón palo.

MS (ESI) *m/z*: 229(M+H⁺).

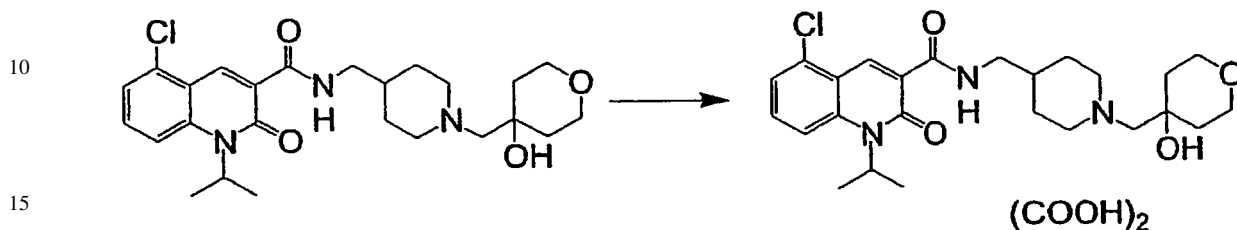
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,19-1,28 (2 H, m), 1,44-1,63 (8 H, m), 1,65-1,71 (2 H, m), 2,32 (2 H, s), 2,35 (2 H, t, J=11,0 Hz), 2,57 (2 H, d, J=5,7 Hz), 2,85-2,90 (2 H, m), 3,70-3,81 (4 H, m).

ES 2 338 882 T3

Ejemplo 2

Etanodioato de 5-cloro-N-({1-[4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]metil}piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

5



20 Una mezcla de 5-cloro-N-({1-[4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]metil}piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (27 mg, 0,057 mmoles, ejemplo 1) y ácido oxálico (5,2 mg, 0,057 mmoles) fue disuelta en metanol y fue agitada durante 1 h. La mezcla fue concentrada y cristalizada en éter diisopropilo para dar 6,5 mg (20%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 MS(ESI) m/z: 476 (M+H⁺).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,72 (1 H, m), 9,01 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J=8,8 Hz), 7,70 (1 H, dd, J=7,9, 8,8 Hz), 7,54 (1 H, d, J=7,7 Hz), 3,70-3,15 (14 H, m ancho), 1,75 (2 H, m ancho), 1,57 (6 H, d, J=7,0 Hz), 1,64-1,45 (5 H, m).

30

Ejemplo 3

N-({1-[4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]metil}piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

35



50 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 en el ejemplo 1 utilizando el ácido 1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (etapa 4 en la preparación 2) en vez del ácido 5-cloro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico.

MS (ESI) m/z: 456 (M+H⁺).

55

p.f.: 222°C.

IR (KBr) ν: 3414, 3271, 2926, 2856, 2785, 2742, 1668, 1605, 1587, 1541, 1448, 1380, 1302, 1221, 1153, 1101, 1015, 974, 957, 843, 800, 791 cm⁻¹.

60

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,04 (1 H, m ancho), 9,13 (1 H, s), 7,50 (2 H, m), 7,12 (1 H, dd, J=4,0, 4,0 Hz), 3,76 (4 H, m), 3,37 (2 H, t, J=6, 3 Hz), 2,88 (2 H, d, J=11, 7 Hz), 2,67 (3 H, m), 2,36 (2 H, t, J=11, 7 Hz), 2,31 (2 H, s), 1,76 (2 H, m), 1,67 (6 H, d, J=7,0 Hz), 1,65-1,30 (7 H, m). Las señales debidas a CH(CH₃)₂ y OH no fueron observadas.

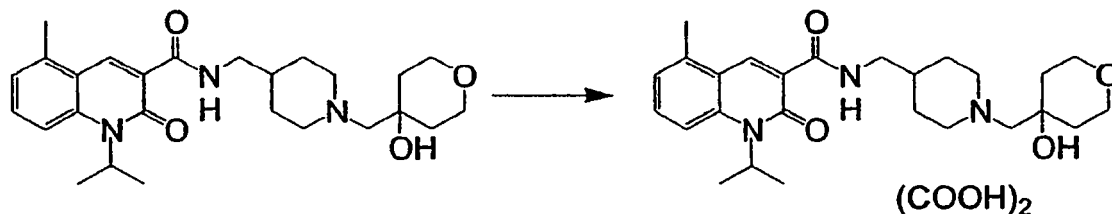
65

Anál. calc. para C₂₆H₃₇N₃O₄·0,2H₂O: C, 68,01; H, 8,21; N, 9,15. Encontrado: C, 67,86; H, 8,31; N, 8,90.

ES 2 338 882 T3

Ejemplo 4

Etanodioato de *N*-({1-[4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2 utilizando el ácido de *N*-({1-[4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (ejemplo 3) en vez de 5-cloro-*N*-({1-[4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida.

MS(ESI) *m/z*: 456 (*M*+*H*⁺).

p.f.: 222°C.

IR (KBr) ν : 3858, 3820, 3676, 2361, 2341, 1868, 1844, 1830, 1773, 1717, 1653, 1541, 1508, 14889, 1419, 1364, 1221, 1101 cm^{-1} .

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ : 9,85 (1 H, m ancho), 8,89 (1 H, s), 7,73 (1 H, d, *J*=9,0 Hz), 7,61 (1 H, dd, *J*=7,2, 8,8 Hz), 7,22 (1 H, d, *J*=7,2 Hz), 3,59 (4 H, m), 3,38 (2 H, m), 3,29 (2 H, t, *J*=5,7 Hz), 2,93 (4 H, m), 2,61 (3 H, s), 1,75 (3 H, m), 1,57 (6 H, d, *J*=6,8 Hz), 1,65-1,40 (6 H, m). La señal debida al OH no fue observada.

Anál. calc. para C₂₆H₃₇N₃O₄·H₂O·0,2C₆H₁₄O (IPE): C, 60,05; H, 7,56; N, 7,19.

Encontrado: C, 60,20; H, 7,46; N, 6,99.

Ejemplo 5

Hidrocloruro de 5-fluoro-*N*-({1-[4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il]metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

Etapla 1

(2-Amino-6-fluorofenil)metanol



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 en la preparación 1 utilizando ácido 2-amino-6-fluorobenzoico en vez del ácido 2-amino-6-clorobenzoico.

MS (ESI) *m/z*: 141 (*M*+*H*⁺).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,08-7,00 (1 H, m), 6,48-6,34 (2 H, m), 4,78 (2 H, s), 4,35 (2 H, ancho).

La señal debida al OH no fue observada.

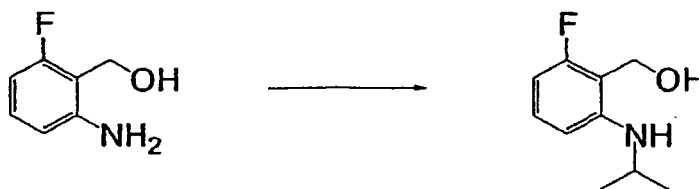
ES 2 338 882 T3

Etapa 2

[2-Fluoro-6-(isopropilamino)fenil]metanol

5

10



15

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 en la preparación 1 utilizando (2-amino-6-fluorofenil)metanol (etapa 1) en vez de (2-amino-6-clorofenil)metanol.

(El compuesto del título contenía 5-fluoro-2,2-dimetil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazina como un sub-producto).

20

MS(ESI) m/z: 184 (M+H⁺).

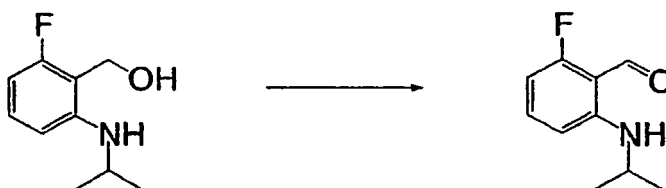
Etapa 3

25

2-Fluoro-6-(isopropilamino)benzaldehído

30

35



40

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 en la preparación 1 utilizando [2-fluoro-6-(isopropilamino)fenil]metanol (etapa 2) en vez de [2-cloro-6-(isopropilamino)fenil]metanol.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,25 (1 H, s), 8,69 (1 H, s ancho), 7,33-7,25 (1 H, m), 6,45 (1 H, d, J=8,8 Hz), 6,25-6,18 (1 H, m), 3,79-3,68 (1 H, m), 1,27 (6 H, d, J=6,2 Hz)

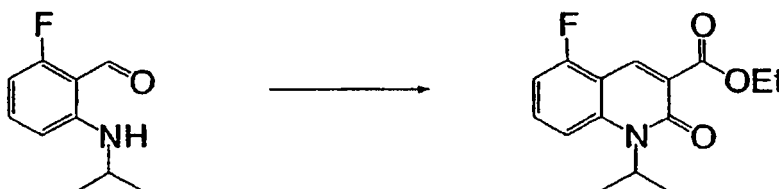
45

Etapa 4

5-Fluoro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

50

55



60

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 en la ruta alternativa en la preparación 2 utilizando 2-fluoro-6-(isopropilamino) benzaldehído (etapa 3) en vez de 2-(isopropilamino)-6-metilbenzaldehído.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,57 (1 H, s), 7,59-7,49 (1 H, m), 7,37-7,30 (1 H, m), 6,92 (1 H, t, J=8,8 Hz), 4,42 (2 H, q, J=7,1 Hz), 1,64 (6 H, d, J=7,1 Hz), 1,42 (3 H, t, J=7,1 Hz). La señal debida a CH(CH₃)₂ no fue observada.

65

Etapa 5

Ácido 5-fluoro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

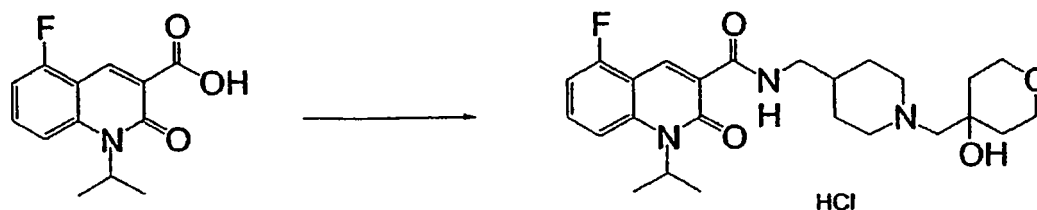


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 en la ruta alternativa en la preparación 2 utilizando 5-fluoro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (etapa 4) en vez de 1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 14,53 (1 H, s), 9,19 (1 H, s), 7,75-7,65 (1 H, m), 7,52-7,45 (1 H, m), 7,13-7,05 (1 H, m), 1,71 (6 H, d, $J=7,0$ Hz). La señal debida a $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ no fue observada.

Etapa 6

Hidrocloruro de 5-fluoro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 en el ejemplo 1 utilizando el ácido 5-fluoro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (etapa 5) en vez del ácido 5-cloro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico.

MS(ESI) m/z : 460 ($\text{M}+\text{H}^+$).

p.f.: 275,7°C.

IR (KBr) ν : 3340, 2947, 2551, 1676, 1614, 1556, 1467, 1380, 1161, 1101, 800 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,83-9,56 (1 H, ancho), 8,81 (1 H, s), 7,86-7,61 (2 H, m), 7,32-7,11 (1 H, m), 5,73 (1 H, s ancho), 5,41-5,23 (5 H, m), 3,72-2,89 (9 H, m), 1,91-1,41 (14H, m). La señal debida al OH no fue observada.

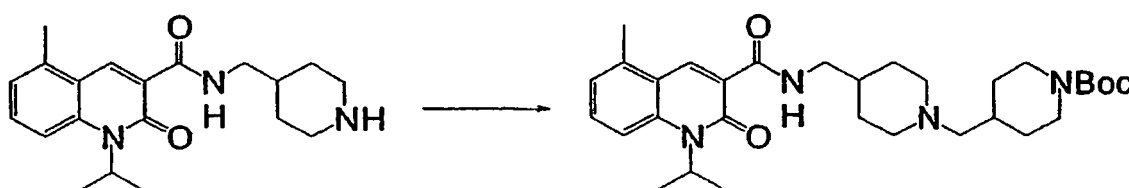
Anál. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{FCl}\cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: C, 60,32; H, 7,13; N, 8,44. Encontrado: C, 59,98; H, 7,20; N, 8,30.

Ejemplo 6

1-isopropil-5-metil-2-oxo-*N*-{[1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il]metil}-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

Etapa 1

4-{[4-({1-(1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)carbonil}amino)metil]piperidin-1-il}metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



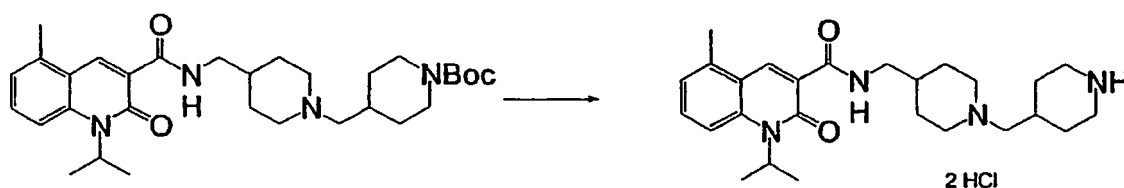
ES 2 338 882 T3

A una solución de 1-isopropil-5-metil-2-oxo-*N*-(piperidin-4-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (300 mg, 0,88 mmoles, etapa 4 en la preparación 3) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL), fueron añadidos 4-(yodometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (343 mg, 1,05 mmoles, Villalobos Anabella *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 2721) y carbonato de potasio (610 mg, 4,4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla fue calentada a 80°C de la noche a la mañana. Después de enfriar a temperatura ambiente, fue añadida agua (30 mL) y fue extraída con dietil éter (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20 mL x 2), salmuera (20 mL), fueron secadas con sulfato de magnesio y concentradas *in vacuo* dando un aceite amarillo, que fue cromatografiado en una columna de gel de sílice eluyendo con óxido de amonio/metanol/diclorometano de etilo del 25% (3:30:1000) para dar 154 mg (32%) del compuesto del título como un aceite incoloro claro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,07 (1 H, s ancho), 9,11 (1 H, s), 7,59-7,44 (2 H, m), 7,19-7,07 (1 H, m), 5,30 (2 H, s), 3,40-3,30 (2 H, m), 2,92-2,78 (2 H, m), 2,75-2,55 (5 H, m), 2,15- 2,10 (2 H, m), 1,98-1,75 (2 H, m), 1,75-1,25 (26 H, m).

Etapa 2

Dihidrocloruro de 1-isopropil-5-metil-2-oxo-N-([1-(piperidin-4-ilmetil)piperidin-4-il]metil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida



4-[[4-([1-(1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,28 mmoles, etapa 1) fue disuelto en cloruro de hidrógeno del 10% metanólico (20 mL) y la mezcla fue agitada durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada para dar un aceite amarillo, que fue cristalizado con dietil éter y *n*-hexano. El sólido fue recogido por filtración para dar 110 mg (96%) del compuesto del título como un sólido amarillo palo.

MS (ESI) *m/z*: 439 (M+H⁺).

p.f.: 240,7°C.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,0-9,83 (1 H, ancho), 8,90 (1 H, s), 7,79-7,70 (1 H, m), 7,67-7,57 (1 H, m), 7,29-7,20 (1 H, m), 3,55-1,25 (32 H, m). La señal debida a CH(CH₃)₂ no fue observada.

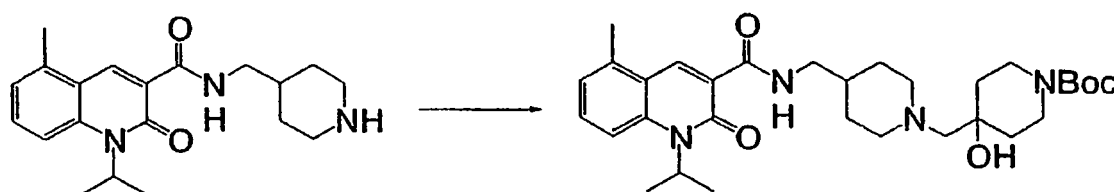
Anál. calc. para C₂₆H₄₀N₄O₂Cl₂·2H₂O: C, 57,03; H, 8,10; N, 10, 23. Encontrado: C, 56,68; H, 8,25; N, 9,84.

Ejemplo 7

Etanodioato de N-([1-([4-hidroxipiperidin-4-il]metil)piperidin-4-il]metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

Etapa 1

4-Hidroxil-4-[[4-([1-(1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)carbonil] amino)metil]piperidin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



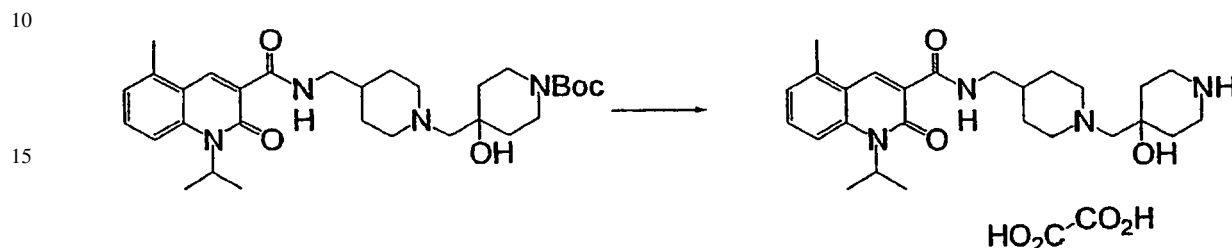
Una solución de 1-isopropil-5-metil-2-oxo-*N*-(piperidin-4-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (150 mg, 0,44 mmoles, etapa 4 en la preparación 3) y 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (112 mg, 0,53 mmoles, Castro Jose L. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1998, **41**, 2667) en metanol (5 mL) fue calentada a 80°C de la noche a la mañana. Después de enfriar a temperatura ambiente, el concentrado dio un aceite amarillo. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio/metanol/diclorometano del 25% (2/10/100) para dar 111 mg (45%) del compuesto del título como un sólido blanco.

ES 2 338 882 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,05 (1 H, ancho), 9,25 (1 H, s), 7,65-7,41 (2 H, m), 7,20-7,10 (1 H, m), 3,94-3,74 (1 H, m), 3,47-3,28 (2 H, m), 2,95-2,81 (2 H, m), 2,67 (3 H, s), 2,47- 2,21 (4 H, m), 1,86-1,19 (28 H, m). La señal debida al OH no fue observada.

5 Etapa 2

Etanodioato de N-({1-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida



20 4-Hidroxi-4-{{4-({1-[(1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il}metil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (110 mg, 0,20 mmoles) fue disuelto en cloruro de hidrógeno en metanol del 10% (10 mL) y la mezcla fue concentrada *in vacuo* para dar un sólido blanco. El sólido fue suspendido en tetrahidrofurano/metanol (4/1, 80 mL) y fue añadido carbonato de potasio (500 mg, 3,6 mmoles). La mezcla fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente, fue filtrada a través de una almohadilla de Celite, lavada con tetrahidrofurano/metanol (4/1, 30 mL), el filtrado fue concentrado para dar 52 mg de un aceite amarillo palo. El aceite resultante fue disuelto en metanol (5 mL) y fue añadido ácido oxálico (10 mg, 0,11 mmoles). La mezcla fue agitada durante 10 minutos y fue concentrada *in vacuo* para dar un sólido blanco. El sólido fue suspendido en acetato de etilo y fue recogido por filtración para dar 80 mg (74%) del compuesto del título como un sólido amarillo palo.

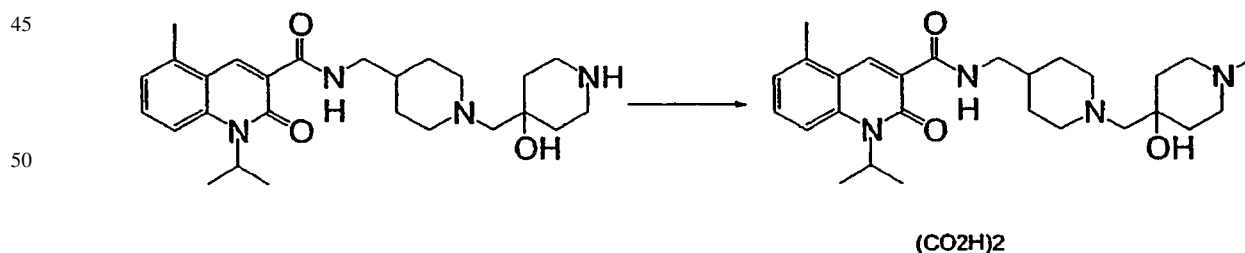
30 MS(ESI) m/z: 455 (M+H⁺).

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,88 (1 H, ancho), 8,92 (1 H, s), 7,79-7,72 (1 H, m), 7,68-7,56 (1 H, m), 7,28-7,21 (1 H, m), 2,65 (3 H, s), 3,90-1,30 (28 H, m). Las señales debidas a NH(piperidina) y OH no fueron observadas.

Anál. calc. para C₂₈H₄₀N₄O₇·2,5H₂O·1EtOAc: C, 56,71; H, 7,88; N, 8,27, Encontrado: C, 56,77; H, 7,55; N, 8,38.

40 Ejemplo 8

Etanodioato de N-({1-[(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida



55 Una mezcla de *N-({1-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida* (100 mg, 0,22 mmoles), formaldehído (solución del 37% en peso en agua, 1,5 mL) y ácido fórmico (1 mL) fue calentada a 80°C de la noche a la mañana. Después fue enfriada a temperatura ambiente, fue concentrada *in vacuo* para dar un sólido blanco. El sólido resultante fue añadido a bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL) y fue concentrado *in vacuo*, el sólido residual fue suspendido en tetrahidrofurano/metanol (4/1; 60 mL) y fue agitado durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de celite, fue lavada con tetrahidrofurano/metanol (4/1; 30 mL), fue concentrada *in vacuo* para dar un sólido blanco. El sólido resultante fue cromatografiado en una columna de gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio/metanol/diclorometano del 25% (1: 5: 100) para dar 53 mg de un aceite claro incoloro. El aceite resultante fue disuelto en metanol (5 mL) y fue añadido ácido oxálico (10 mg, 0,11 mmoles). Después de agitar durante 10 minutos, fue concentrado *in vacuo* para dar un sólido blanco, que fue lavado con acetato de etilo, fue recogido por filtración dando 45 mg (37%) del compuesto del título como un polvo blanco.

ES 2 338 882 T3

MS(ESI) m/z: 469 (M+H⁺).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,88 (1 H, ancho), 8,91 (1 H, s), 7,78-7,72 (1 H, m), 7,68-7,57 (1 H, m), 7,28-7,21 (1 H, m), 2,75 (3 H, s), 2,64 (3 H, s), 3,90-1,30 (28 H, m). La señal debida al OH no fue observada.

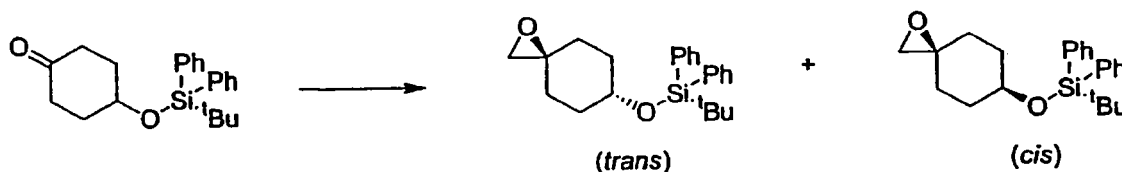
Anál. calc. para C₂₈H₄₀N₄O₇·2,5H₂O·1EtOAc: C, 56,71; H, 7,88; N, 8,27, Encontrado: C, 56,77; H, 7,55; N, 8,38.

Ejemplo 9

Etanodioato de *N*-({1-[(*cis*-1,4-dihidroxociclohexil)metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

Etapa 1

(1-Oxaespiro[2.5]oct-6-iloxi)difenilsilano de *tert*-butilo



A una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 441 mg, 11,0 mmoles) en dimetilsulfóxido (7 mL) fue añadido yoduro de trimetilsulfoxonio (2,53 g, 11,5 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla fue añadida una solución de 4-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]ciclohexanona (3,53 g, 10,0 mmoles, Okamura, William H. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 600) en dimetilsulfóxido (35 mL) gota a gota a temperatura ambiente, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces la mezcla fue diluida con agua (600 mL), y fue extraída con dietil éter (200 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio, y fueron concentradas *in vacuo*. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/*n*-hexano (1:10), y luego fue purificado con una placa TLC eluyendo con acetato de etilo/*n*-hexano (1:15) para dar 459 mg (13%, *trans*) y 390 mg (11%, *cis*) del compuesto del título como un aceite incoloro respectivamente.

(*trans*)

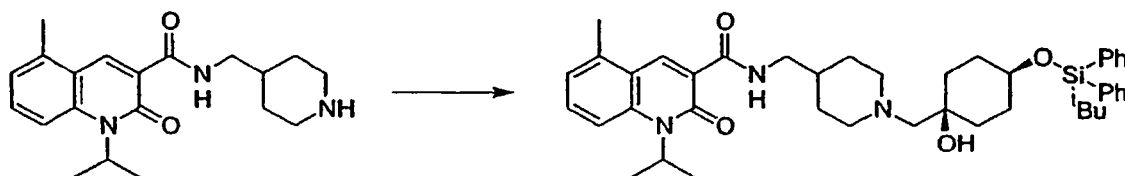
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,70-7,66 (4 H, m), 7,46-7,35 (6 H, m), 4,03-3,97 (1 H, m), 2,63 (2 H, s), 2,07-1,63 (8 H, m), 1,08 (9 H, s).

(*cis*)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,70-7,65 (4 H, m), 7,46-7,35 (6 H, m), 3,97-3,83 (1 H, m), 2,58 (2 H, s), 1,83-1,37 (8 H, m), 1,07 (9 H, s).

Etapa 2

N-({1-[(*cis*-4-[[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi]-1-hidroxociclohexil)metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida



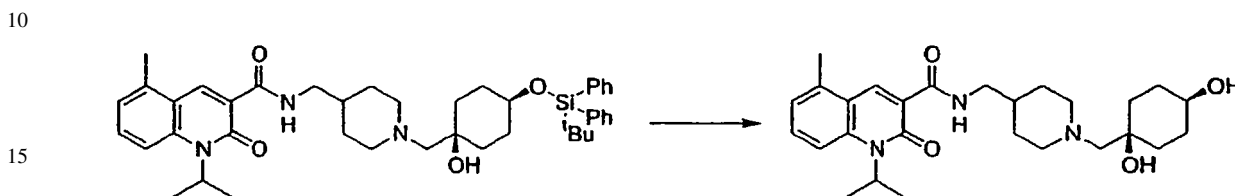
Una mezcla de 1-isopropil-5-metil-2-oxo-*N*-(piperidin-4-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (346 mg, 1,01 mmoles, etapa 4 en la preparación 3) y [(3*s*,6*s*)-1-oxaespiro[2.5]oct-6-iloxi]difenilsilano de *tert*-butilo (390 mg, 1,06 mmoles, Etapa 1, isómero *cis*) en metanol (3 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h, y luego el disolvente fue eliminado *in vacuo*. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1: 20) para dar 682 mg (95%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

ES 2 338 882 T3

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,04 (1 H, ancho), 9,13 (1 H, s), 7,70-7,67 (4 H, m), 7,50-7,32 (8 H, m), 7,12-7,09 (1 H, m), 3,60 (1 H, ancho), 3,38-3,34 (2 H, m), 2,86-2,82 (2 H, m), 2,66 (3 H, s), 2,31-2,16 (4 H, m), 1,84-0,85 (20 H, m), 1,05 (9 H, s). La señal debida al OH no fue observada.

5 Etapa 3

N-({1-[(*cis*-1,4-Dihidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

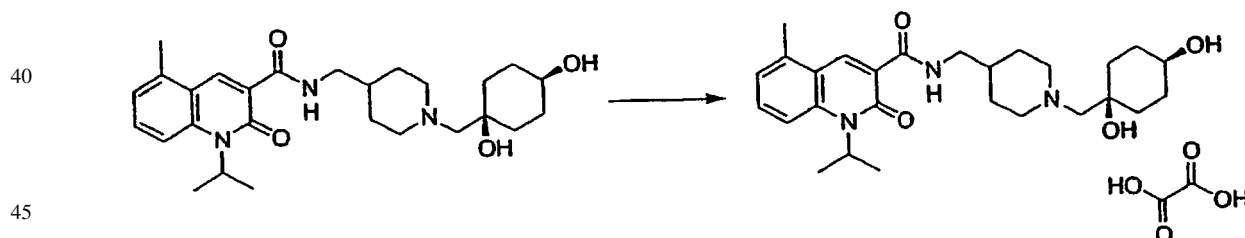


20 A una solución agitada de *N*-({1-[(*cis*-4-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]-1-hidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (682 mg, 0,96 mmoles, etapa 2) en tetrahidrofurano (6 mL) fue añadida una solución de fluoruro tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,0 M, 2,0 mL, 2,0 mmoles) a 0°C , y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h, entonces fue sometida a reflujo durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente fue eliminado *in vacuo*. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice eluyendo con 25% de hidróxido de amonio/metanol/diclorometano (0,2:1:10) para dar 295 mg (65%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,04 (1 H, ancho), 9,12 (1 H, s), 7,50-7,49 (2 H, m), 7,13-7,10 (1 H, m), 3,60-3,52 (1 H, m), 3,41-3,35 (4 H, m), 2,91-2,88 (2 H, m), 2,66 (3 H, s), 2,38-2,28 (4 H, m), 1,77-0,98 (18 H, m). Las señales debidas a *cis*-diol (OH x 2) no fueron observadas.

30 Etapa 4

35 *Etanodioato de N*-({1-[(*cis*-1,4-dihidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (CJ-044476-13)



50 Una mezcla de *N*-({1-[(*cis*-1,4-dihidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (295 mg, 0,628 mmoles, etapa 3) y ácido oxálico (56,6 mg, 0,628 mmoles) fue disuelta en metanol y agitada durante 1 h. La mezcla fue concentrada y recristalizada en 2-propanol para dar 246 mg (70%) del compuesto del título como un sólido blanco.

55 MS (ESI) m/z : 470 ($\text{M}+\text{H}^+$).

p.f.: 226°C (decomposición).

60 IR (KBr) ν : 3377, 3277, 2937, 2868, 1753, 1719, 1663, 1589, 1541, 1464, 1448, 1400, 1381, 1302, 1281, 1223, 1151, 1109, 1053, 1032, 972, 800, 719 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,85 (1 H, ancho), 8,89 (1 H, s), 7,73 (1 H, d, $J=8,9$ Hz), 7,63-7,57 (1 H, m), 7,22 (1 H, d, $J=7,1$ Hz), 3,44-3,26 (6 H, m), 3,00-2,84 (5 H, m), 2,60 (3 H, s), 1,78-1,26 (18 H, m). Las señales debidas a *cis*-diol (OH x 2) no fueron observadas.

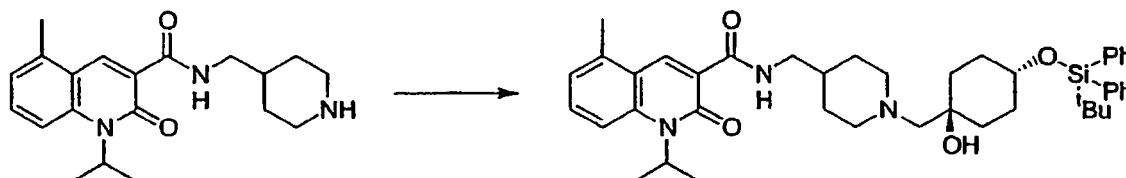
65 Anál. calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$: C, 60,30; H, 7,50; N, 7,27, Encontrado: C, 60,67; H, 7,53; N, 7,17.

Ejemplo 10

Etanodioato de *N*-({1-[(*trans*-1,4-dihidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il)metil}-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

Etapa 1

N-({1-[(*trans*-4-{[*tert*-Butil(difenil)silil]oxi}-1-hidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-metil}-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

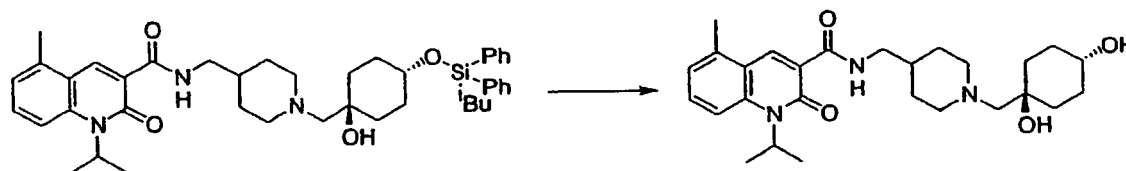


Una mezcla de 1-isopropil-5-metil-2-oxo-*N*-(piperidin-4-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (156 mg, 0,46 mmoles, etapa 4 en la preparación 3) y *tert*-butil[(3*r*,6*r*)-1-oxaespiro[2.5]oct-6-iloxi]difenilsilano (176 mg, 0,48 mmoles, etapa 1 en el ejemplo 9, isómero *trans*) en metanol (2 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h, y luego el disolvente fue eliminado *in vacuo*. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:20) para dar 313 mg (96%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,05 (1 H, ancho), 9,14 (1 H, s), 7,67-7,64 (4 H,m), 7,51-7,33 (8 H, m), 7,14-7,11(1 H,m), 3,96 (1 H, ancho), 3,40-3,35 (2 H,m), 2,94-2,90 (2 H,m), 2,68 (3 H, s), 2,41-2,33 (4 H, m), 1,79-1,29 (20 H, m), 1,06 (9 H, s). La señal debida al OH no fue observada.

Etapa 2

N-1-[(*trans*-1,4-Dihidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il)metil}-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

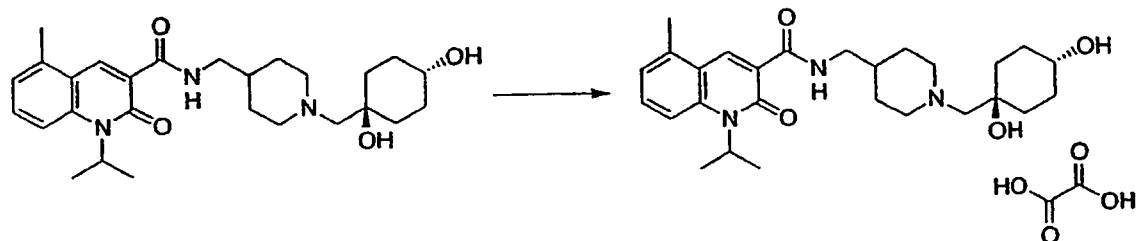


A una solución agitada de *N*-({1-[(*trans*-4-{[*tert*-butil(difenil)silil]oxi}-1-hidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il)metil}-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (313 mg, 0,44 mmoles, etapa 1) en tetrahydrofurano (3 mL) fue añadida una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano (1,0 M, 0,9 mL, 0,9 mmoles) a 0°C, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h, después fue sometida a reflujo durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente fue eliminado *in vacuo*. El residuo fue purificado con una placa de TLC eluyendo con metanol/diclorometano (1: 10) para dar 192 mg (92%) del compuesto del título como un sólido amorfo ligeramente amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,02 (1 H, ancho), 9,08 (1 H, s), 7,47-7,46 (2 H,m), 7,09-7,07 (1 H,m), 3,89 (1 H, ancho), 3,35-3,31 (5 H, m), 2,90-2,86 (2 H,m), 2,63 (3 H, s), 2,38-2,29 (4 H,m), 1,90-0,81 (17 H,m). Las señales debidas al *trans*-diol (OH x 2) no fueron observadas.

Etapa 3

Etanodioato de *N*-(1-[(*trans*-1,4-dihidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida



Una mezcla *N*-({1-[(*trans*-1,4-dihidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il)metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (192 mg, 0,409 mmoles, etapa 2) y ácido oxálico (36,8 mg, 0,409 mmoles) fue disuelta en metanol y fue agitada durante 1 h. La mezcla fue concentrada y recristalizada en 2-propanol para dar 106 mg (46%) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI) *m/z*: 470 (M+H⁺).

p.f.: 212°C (descomposición).

IR (KBr) ν : 3568, 3377, 2939, 2870, 1751, 1668, 1605, 1589, 1556, 1464, 1448, 1406, 1379, 1310, 1281, 1221, 1196, 1167, 1151, 1099, 1018, 800, 719 cm⁻¹.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ : 9,85 (1 H, ancho), 8,89 (1 H, s), 7,73 (1 H, d, J=8,8 Hz), 7,63-7,58 (1 H, m), 7,22 (1 H, d, J=7, 2 Hz), 3,67 (1 H, ancho), 3,45-3,29 (5 H, m), 3,04-2,86 (6 H, m), 2,61 (3 H, s), 1,78-1,29 (17 H, m). Las señales debidas al *trans*-diol (OH x 2) no fueron observadas.

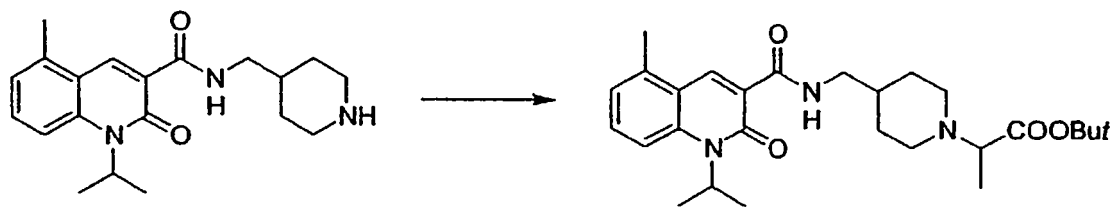
Anál. calc. para C₂₇H₃₉N₃O₄·C₂H₂O₄·0,5H₂O: C, 61,25; H, 7,44; N, 7,39. Encontrado: C, 60,90; H, 7,613; N, 7,16.

Ejemplo 11

Hidrocloreto de 1-isopropil-5-metil-*N*-[1-(1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piperidin-4-il]metil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

Etapa 1

2-[4-({1-(1-Isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)carbonil}amino)metil] piperidin-1-il]propanoato de *terc*-butilo



Una mezcla de hidrocloreto de 1-isopropil-5-metil-2-oxo-*N*-(piperidin-4-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (467 mg, 0,98 mmoles, etapa 4 en la preparación 3), 2-bromopropanoato de *terc*-butilo (0,24 mL, 1,47 mmoles), y trietilamina (0,41 mL, 2,93 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL) fue agitada a 70°C durante 23 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en hidrógeno-carbonato de sodio saturado acuoso (100 mL), y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio, y concentradas *in vacuo*. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice eluyendo con amoniaco/metanol/diclorometano (0,1:1:30) para dar 299 mg (65%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo.

MS (ESI) *m/z*: 470 (M+H⁺).

ES 2 338 882 T3

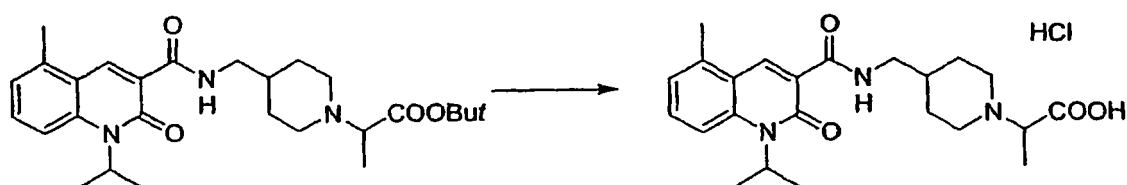
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,02 (1 H, ancho), 9,13 (1 H, s), 7,53-7,47 (2 H, m), 7,12 (1 H, t, J=3,6 Hz), 3,38 (2 H, t, J=6,3 Hz), 3,18 (1 H, q, J=7,1 Hz), 3,03-2,90 (2 H, m), 2,67 (3 H, s), 2,44-2,20 (2 H, m), 1,81 (2 H, d ancho, J=12,5 Hz), 1,68 (6 H, d, J=7,1 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,50-1,25 (3 H, m), 1,25 (3 H, d, J=7,1 Hz). La señal debida a $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ no fue observada.

5

Etapa 2

Hidrocloruro del ácido 2-[4-(((1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]propanoico

10



15

20

Una solución de 2-[4-(((1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il) carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]propanoato de *tert*-butilo (299 mg, 0,64 mmoles, etapa 1) en ácido trifluoroacético/diclorometano (1:1,20 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces, el disolvente fue eliminado *in vacuo*. Al residuo fue añadido cloruro de hidrógeno del 10% en metanol, y fue evaporado *in vacuo*. Esto fue repetido tres veces para dar 295 mg (cuant.) del compuesto del título como un sólido amarillo amorfo.

25

MS(ESI) m/z: 414 (M+H⁺), 412 (M-H⁻).

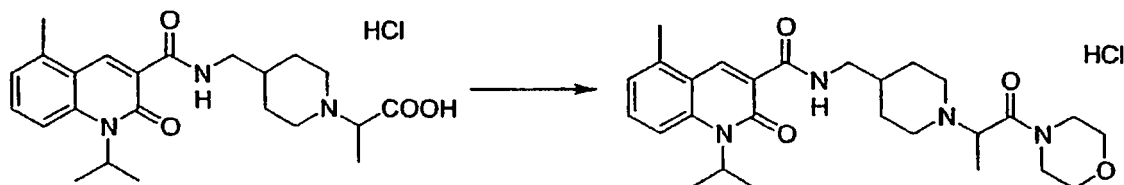
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,86 (1 H, ancho), 8,89 (1 H, s), 7,73 (1 H, d, J=8,7 Hz), 9,61 (1 H, t, J=7,4 Hz), 7,22 (1 H, d, J=7,1 Hz), 3,80-3,25 (7 H, m), 2,61 (3 H, s), 1,95-1,52 (5 H, m), 1,57 (6 H, d, J=6,8 Hz), 1,47 (3 H, d, J=7,1 Hz). Las señales debidas a $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y CO_2H no fueron observadas.

30

Etapa 3

Hidrocloruro de 1-isopropil-5-metil-N-[[1-(1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil) piperidin-4-il]metil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

35



40

45

A una mezcla de hidrocloruro del ácido 2-[4-(((1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]propanoico (243 mg, 0,54 mmoles, etapa 2), morfolina (52 mg, 0,60 mmoles), y diisopropiletilamina (0,19 mL, 1,08 mmoles) en diclorometano (15 mL) fue añadido HBTU (226 mg, 0,60 mmoles) a 0°C, y la mezcla fue agitada a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces, la mezcla resultante fue vertida en hidrógeno-carbonato de sodio saturado acuoso (100 mL), y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio, y concentradas *in vacuo*. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice eluyendo con amoníaco/metanol/diclorometano (0,1:1:30) para dar 265 mg del compuesto del título como la sal en forma libre. Esto fue tratado con cloruro de hidrógeno del 10% en metanol (5 mL), y el disolvente fue eliminado *in vacuo* para dar 194 mg (69%) del compuesto del título como un sólido amarillo amorfo.

55

MS(ESI) m/z: 483 (M+H⁺).

60

IR (KBr) ν: 3375, 3254, 2930, 2868, 1680, 1655, 1616, 1541, 1464, 1448, 1381, 1238, 1217, 1115, 1034, 953, 800 cm⁻¹.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,87 (1 H, ancho), 9,59 (1 H, ancho), 8,91 (1 H, s), 7,75 (1 H, d, J=8, 3 Hz), 7,63 (1 H, t, J=6,6 Hz), 7,23 (1 H, d, J=6,4 Hz), 4,57 (1 H, q, J=6,3 Hz), 3,90-2,75 (14 H, m), 2,63 (3 H, s), 2,00-1,45 (5 H, m), 1,59 (6 H, d, J=6,3 Hz), 1,07 (3 H, d, J=9,6 Hz). La señal debida a $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ no fue observada.

65

ES 2 338 882 T3

Anál. calc. para $C_{27}H_{39}ClN_4O_4 \cdot 1,0MeCN \cdot 3,0H_2O$: C, 56,71; H, 7,88; N, 11,40.

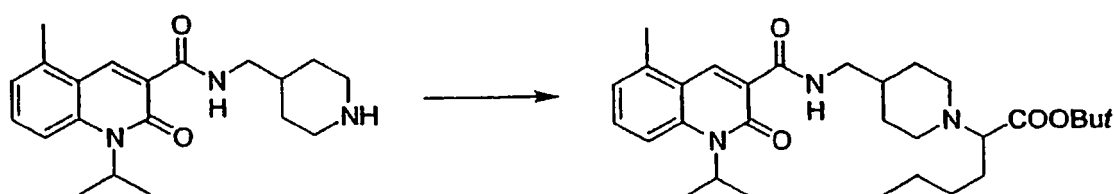
Encontrado: C, 56,56; H, 7,54; N, 11,45.

5 Ejemplo 12

Hidrocloruro de 1-isopropil-5-metil-N-({1-[1-(morfolin-4-ilcarbonil)pentil]piperidin-4-il}metil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

10 Etapa 1

2-[4-({1-(1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)carbonil}amino)metil]piperidin-1-il]hexanoato de terc-butilo



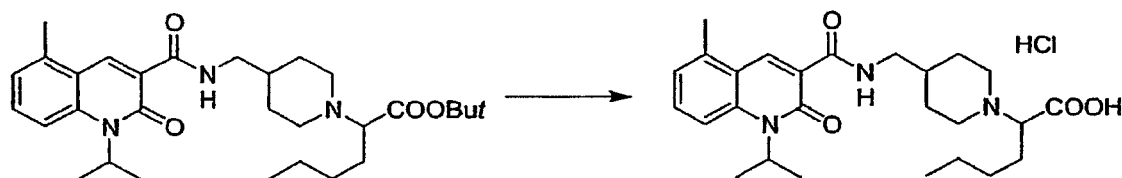
30 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 en el ejemplo 11 usando 2-bromohexanoato de *terc-butilo* (P. L. Stotter y K. A. Hill, *Tetrahedron Letters*, 1972, **40**, 4067) en vez de 2-bromopropanoato de *terc-butilo*.

MS(ESI) m/z: 512 (M+H⁺).

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,02 (1 H, ancho), 9,13 (1 H, s), 7,52-7,47 (2 H, m), 7,12 (1 H, t, J=4,1 Hz), 4,35 (1 H, t, J=7,1 Hz), 3,37 (2 H, t, J=6,1 Hz), 2,67 (3 H, s), 3,08-2,20 (4 H, m), 1,67 (6 H, d, J=7,1 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,85-1,20 (11 H, m), 0,89 (3 H, t, J=6,6 Hz). La señal debida a $\underline{CH}(CH_3)_2$ no fue observada.

40 Etapa 2

Hidrocloruro del ácido 2-[4-({1-(1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)carbonil}amino)metil]piperidin-1-il]hexanoico



60 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 en el ejemplo 11 usando 2-[4-({1-(1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)carbonil}amino)metil]piperidin-1-il]hexanoato de *terc-butilo* (etapa 1) en vez de 2-[4-({1-(1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)carbonil}amino)metil]piperidin-1-il]propanoato de *terc-butilo*.

MS (ESI) m/z: 414 (M+H⁺), 412 (M-H⁻).

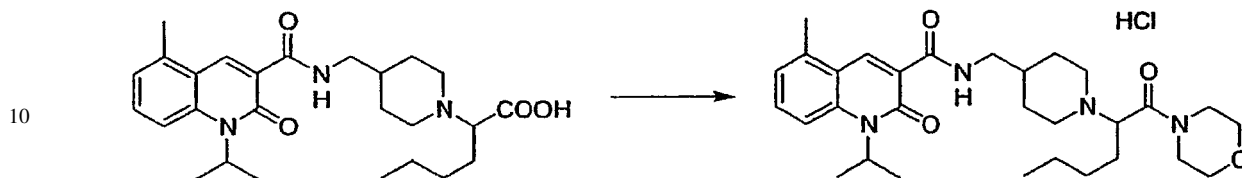
65 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,85 (1 H, ancho), 8,89 (1 H, s), 7,73 (1 H, d, J=8,6 Hz), 7,61 (1 H, t, J=7,2 Hz), 7,22 (1 H, d, J=7,2 Hz), 4,24 (1 H, t, J=7,2 Hz), 3,30 (2 H, ancho), 2,61 (3 H, s), 2,70-2,05 (4 H, m), 1,57 (6 H, d, J=7,0 Hz), 1,90-1,20 (11 H, m), 0,86 (3 H, t, J=6,6 Hz). Las señales debidas a $\underline{CH}(CH_3)_2$ y $\underline{CO_2H}$ no fueron observadas.

ES 2 338 882 T3

Etapa 3

Hidrocloruro de 1-isopropil-5-metil-N-([1-[1-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]piperidin-4-il]metil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

5



10

15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 en el ejemplo 11 usando hidrocloruro del ácido 2-[4-({[1-isopropil-5-metil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolin-3-il]carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]hexanoico (etapa 2) en vez del hidrocloruro del ácido 2-[4-({[1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il] carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]propanoico.

20

MS (ESI) m/z: 525 (M+H⁺).

IR (KBr) ν : 2963, 2930, 2866, 1672, 1543, 1448, 1381, 1306, 1261, 1221, 1113, 1069, 1034, 953, 802 cm⁻¹.

25

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ : 9,85 (1 H, ancho), 9,60-9,50 (1 H, ancho), 8,89 (1 H, s), 7,73 (1 H, d, J=8,8 Hz), 7,61 (1 H, t, J=7,3 Hz), 7,22 (1 H, d, J=7,2 Hz), 4,55-4,45 (1 H, m), 3,75-2,65 (14 H, m), 2,61 (3 H, s), 1,57 (6 H, d, J=6,8 Hz), 1,95-1,10 (11 H, m), 0,87 (3 H, t, J=7,0 Hz).

30

Anál. calc. para C₃₀H₄₅ClN₄O₄·0,5MeCN·2,2H₂O: C, 59,93; H, 8,26; N, 10,14. Encontrado: C, 59,75; H, 8,41; N, 10,14.

Preparación 1

35

Hidrocloruro de N-[(1-butilpiperidin-4-il)metil]-5-cloro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

Etapa 1

(2-Amino-6-clorofenil)metanol

40



45

50 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,1 g, 29,1 mmoles) en tetrahidrofurano (150 mL) fue añadido ácido 2-amino-6-clorobenzoico (5 g, 29,1 mmoles) a 0°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces, la mezcla de reacción fue inactivada con decahidrato de sulfato de sodio (3 g) y salmuera (10 ml) y fue filtrada a través de una almohadilla de Celite. La capa orgánica fue concentrada *in vacuo* y el residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1: 2) para dar 2,4 g (52%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

55

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,01 (1 H, dd, J=7,9, 8,1 Hz), 6,76 (1 H, d, J=7,9 Hz), 6,58 (1 H, d, J=8,1 Hz), 4,88 (2 H, s). Las señales debidas a NH₂ y OH no fueron observadas.

Etapa 2

60

[2-Cloro-6-(isopropilamino)fenil]metanol

65



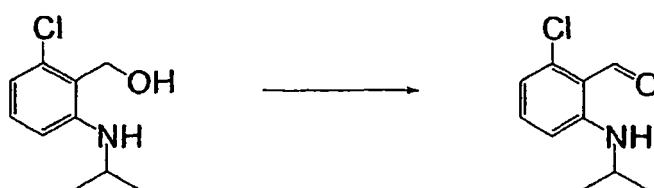
ES 2 338 882 T3

A una mezcla de (2-amino-6-clorofenil)metanol (2,3 g, 14,6 mmoles, etapa 1), ácido acético (14 mL), hidrato de acetato de sodio (4,8 g, 58,5 mmoles), acetona (7 mL), etanol (4,8 mL), y agua (14 mL) fue añadida una solución de borohidruro de sodio (1,66 g, 43,9 mmoles) en una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N (4,8 mL) a 0°C por un período de 4 h. La mezcla fue basificada con carbonato de potasio (3 g) y fue añadido agua (150 mL). La capa acuosa fue extraída con *n*-hexano. La capa orgánica fue secada con sulfato de sodio y fue concentrada *in vacuo* para dar 2,74 g de la mezcla del compuesto del título y 5-cloro-2,2-dimetil-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazina (1: 1). La mezcla fue usada en la siguiente reacción sin más purificación.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,01 (1 H, dd, J=8,1, 7,9 Hz), 6,67 (1 H, d, J=7,9 Hz), 6,53 (1 H, d, J=8,1 Hz), 4,81 (2 H, s), 3,64 (1 H, m), 1,24 (6 H, d, J=6,2 Hz). Las señales debidas a NH y OH no fueron observadas.

Etapa 3

2-Cloro-6-(isopropilamino)benzaldehído



Una mezcla de [2-cloro-6-(isopropilamino)fenil]metanol, 5-cloro-2,2-dimetil-1,4-dihidro-2*H*-3,1-benzoxazina (2,7 g, relación; 1:1, etapa 2) y dióxido de manganeso (3,9 g, 33,8 mmoles) en tolueno (50 mL) fue agitada a temperatura de reflujo durante 16 h. La mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de Celite y el filtrado fue concentrado *in vacuo*. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1: 30) para dar 1,2 g (45% de (2-amino-6-clorofenil)metanol) del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (ESI) m/z: 198 (M+H⁺).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,44 (1 H, s), 9,03 (1 H, s ancho), 7,22 (1 H, dd, J=7,7, 8,8 Hz), 6,62 (1 H, d, J=8,8 Hz), 6,57 (1 H, d, J=7,7 Hz), 3,74 (1 H, m), 1,26 (6 H, d, J=6,2 Hz).

Etapa 4

Ácido 5-cloro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico



A una solución de 2-cloro-6-(isopropilamino)benzaldehído (1,1 g, 5,57 mmoles, etapa 3) en metanol (10 mL) fue añadida etilendiamina (0,186 mL, 2,78 mmoles) y ácido acético (0,319 mL, 5,57 mmoles). Fue añadido a la mezcla a 0°C ácido de Meldrum (1,6 g, 11,1 mmoles). Entonces, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado formado fue filtrado y lavado con metanol. El filtrado fue evaporado y cristalizado a partir de metanol para dar 200 mg (14%) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS(ESI) m/z: 266 (M+H⁺).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,96 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, J=8,8 Hz), 7,83 (1 H, dd, J=8,1, 8,6 Hz), 7,64 (1 H, d, J=7,9 Hz), 1,61 (6 H, d, J=6,8 Hz). Las señales debidas a CO₂H y CH(CH₃)₂ no fueron observadas.

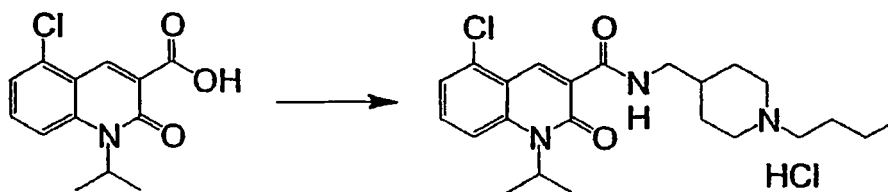
Etapa 5

Hidrocloruro de *N*-[(1-butilpiperidin-4-il)metil]-5-cloro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

5

10

15



20

25

A una solución de ácido 5-cloro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (100 mg, 0,376 mmoles, etapa 4) en diclorometano (1 mL) fue añadido cloruro de oxalilo (0,10 mL, 1,13 mmoles) y una gota de *N,N*-dimetilformamida a 0°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente y la cantidad en exceso de cloruro de oxalilo fueron eliminados *in vacuo*. El residuo fue disuelto en diclorometano (1 mL) y fue añadida a 0°C [(1-butilpiperidin-4-il)metil]amina (128 mg, 0,753 mmoles) en diclorometano (1 mL) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces, la mezcla fue inactivada con agua (10 mL) y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (20 mL x 2). La capa orgánica fue secada con sulfato de sodio y concentrada *in vacuo* para dar un aceite incoloro. El aceite resultante fue disuelto en cloruro de hidrógeno del 10% metanólico (5 mL) y fue agitado durante 16 h. El precipitado formado fue filtrado y lavado con metanol para dar 100 mg (59%) del compuesto del título como un sólido blanco.

30

MS (ESI) *m/z*: 418 (M+H⁺).

p.f.: 248°C.

IR (KBr) ν : 2964, 2935, 2873, 2515, 1678, 1618, 1551, 1445, 1375, 1278, 1207, 1136, 1003 cm⁻¹.

35

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ : 9,74 (1 H, t, J=5,9 Hz), 9,03 (1 H, s), 7,92 (1 H, d, J=9,1 Hz), 7,74 (1 H, dd, J=7,9, 8,7 Hz), 7,55 (1 H, d, J=7,6 Hz), 3,50-3,15 (6 H, m ancho), 3,00-2,80 (2 H, m), 1,90-1,50 (7 H, m), 1,60 (6 H, d, J=6,9 Hz), 1,31 (2 H, m), 0,91 (3 H, t, J=7,3 Hz). La señal debida a CH(CH₃)₂ no fue observada.

40

Anál. calc. para C₂₃H₃₃N₃O₂Cl₂: C, 60,79; H, 7,32; N, 9,25. Encontrado: C, 61,08; H, 7,68; N, 9,06.

Preparación 2

Hidrocloruro de *N*-[(1-butilpiperidin-4-il)metil]-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

45

Etapa 1

(2-Amino-6-metilfenil)metanol

50

55



60

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 en la preparación 1 usando el ácido 2-amino-6-metilbenzoico en vez del ácido 2-amino-6-clorobenzoico.

65

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,01 (1 H, dd, J=7,7 Hz), 6,60 (1 H, d, J=7,7 Hz), 6,58 (1 H, d, J=7,7 Hz), 4,75 (2 H, s), 2,35 (3 H, s). Las señales debidas a NH₂ y OH no fueron observadas.

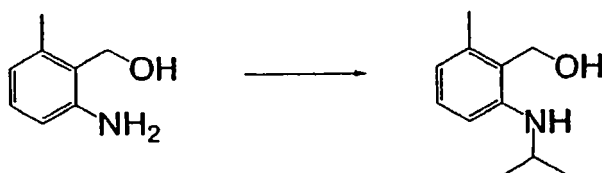
ES 2 338 882 T3

Etapa 2

[2-(Isopropilamino)-6-metilfenil]metanol

5

10



15

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 en la preparación 1 usando (2-amino-6-metilfenil)metanol (etapa 1) en vez de (2-amino-6-clorofenil)metanol.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,09 (1 H, dd, $J=8,1, 7,9$ Hz), 6,58 (1 H, d, $J=8,1$ Hz), 6,52 (1 H, d, $J=7,5$ Hz), 4,72 (2 H, s), 3,64 (1 H, m), 2,35 (3 H, s), 1,23 (6 H, d, $J=6,2$ Hz).

20

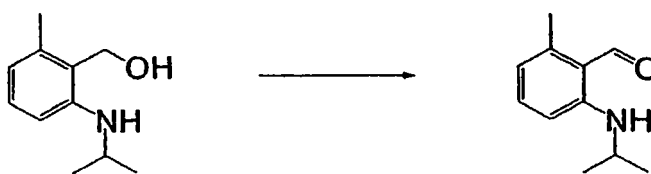
Las señales debidas a NH y OH no fueron observadas.

Etapa 3

2-(Isopropilamino)-6-metilbenzaldehído

25

30



35

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 en la preparación 1 usando [2-(isopropilamino)-6-metilfenil]metanol (etapa 2) en vez de [2-cloro-6-(isopropilamino)fenilo]metanol.

40

MS(ESI) m/z : 178 ($\text{M}+\text{H}^+$).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,30 (1 H, s), 9,00 (1 H, s ancho), 7,23 (1 H, dd, $J=8,6, 7,3$ Hz), 6,59 (1 H, d, $J=8,8$ Hz), 6,35 (1 H, d, $J=7,2$ Hz), 3,74 (1 H, m), 2,55 (3 H, s), 1,27 (6 H, d, $J=6,2$ Hz).

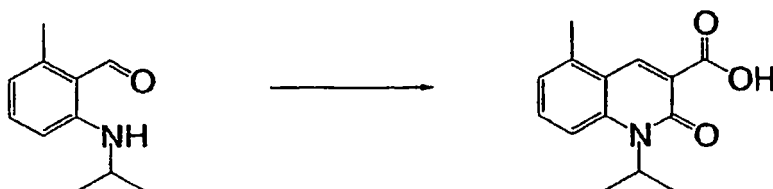
45

Etapa 4

Ácido 1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

50

55



60

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 en la preparación 1 usando 2-(isopropilamino)-6-metilbenzaldehído (etapa 3) en vez de 2-cloro-6-(isopropilamino)benzaldehído.

MS(ESI) m/z : 246 ($\text{M}+\text{H}^+$), 244 ($\text{M}-\text{H}^-$).

65

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 14,92 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 7,66-7,55 (2 H, m), 7,25-7,18 (1 H, m), 2,69 (3 H, s), 1,70 (6 H, d, $J=6,6$ Hz). La señal debida a CO_2H no fue observada.

ES 2 338 882 T3

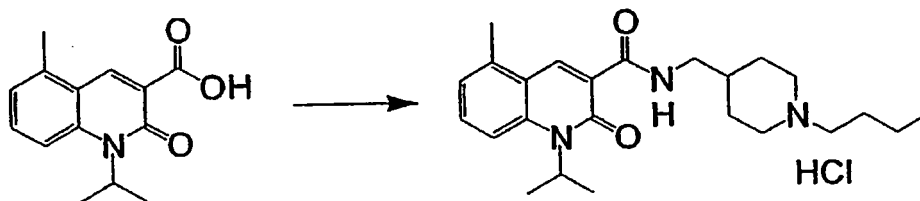
Etapa 5

Hidrocloruro de N-[(1-butilpiperidin-4-il)metil]-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

5

10

15



20

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento de la etapa 5 en la preparación 1 usando el ácido 1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (etapa 4) en vez del ácido 5-cloro-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico.

25

MS(ESI) m/z: 398 (M+H⁺).

p.f.: 233°C.

IR (KBr) ν : 3242, 2931, 2876, 2642, 2534, 1684, 1616, 1553, 1466, 1379, 1310, 1217, 1119, 951, 799, 785 cm⁻¹.

30

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ : 9,85 (1 H, m ancho), 8,89 (1 H, s), 7,73 (1 H, d, J=8,81 Hz), 7,61 (1 H, dd, J=7,3, 8,8 Hz), 7,22 (1 H, d, J=7,2 Hz), 3,47 (2 H, m ancho), 3,28 (2 H, m), 2,95 (2 H, m), 2,82 (2 H, m), 2,61 (3 H, s), 1,81 (3 H, m), 1,67-1,45 (4 H, m), 1,57 (6 H, d, J=7,0 Hz), 1,28 (2 H, m), 0,88 (3 H, t, J=7,3 Hz). La señal debida a CH(CH₃)₂ no fue observada.

35

Anál. calc. para C₂₄H₃₆N₃O₂Cl₂·H₂O·0,2C₆H₁₄O (diisopropil-eter): C, 64,06; H, 8,70; N, 8,89. Encontrado: C, 64,45; H, 8,54; N, 9,07.

Ruta alternativa al ácido 1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (en la Etapa 4)

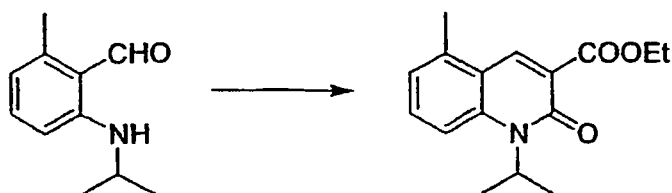
40

Etapa 1

1-Isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo

45

50



55

60

Una mezcla de 2-(isopropilamino)-6-metilbenzaldehído (22,4 g, 127 mmoles, etapa 2 en la preparación 2), malonato de dietilo (22,3 g, 139 mmoles), piperidina (1,29 g, 15,2 mmoles), y ácido benzoico (572 mg, 4,7 mmoles) en benceno (500 mL) fue sometida a reflujo con agitación durante 4 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente fue eliminado *in vacuo*. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:15~1:2) para dar 19,6 g (57%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

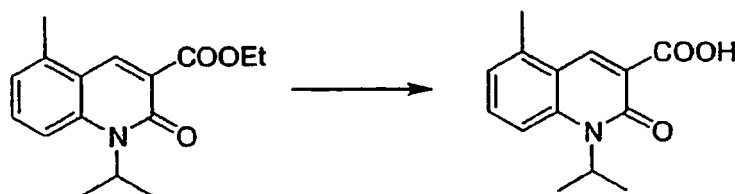
MS(ESI) m/z: 274 (M+H⁺).

65

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 8,57 (1 H, s), 7,52-7,41 (2 H, m), 7,08-7,03 (1 H, m), 4,43 (2 H, q, J=7,1 Hz), 2,61 (3 H, s), 1,64 (6 H, d, J=7,1 Hz), 1,42 (3 H, t, J=7,1 Hz). La señal debida a CH(CH₃)₂ no fue observada.

Etapa 2

Ácido 1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico



15 Una mezcla de 1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (15,0 g, 54,9 mmoles), hidróxido de sodio acuoso 2 N (41 mL, 82 mmoles), y etanol (150 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces, fue añadido hidrocloreuro acuoso 2 N (41 mL, 82 mmoles), y el precipitado blanco fue recogido por filtración. Este sólido fue lavado con agua para dar 12,6 g (93%) del compuesto del título como un sólido amarillo palo.

20 MS (ESI)m/z: 246 (M+H⁺), 244 (M-H⁻).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 14,92 (1 H, s), 9,14 (1 H, s), 7,66-7,55 (2 H, m), 7,25-7,18 (1 H, m), 2,69 (3 H, s), 1,70 (6 H, d, J=6,6 Hz). La señal debida a CH(CH₃)₂ no fue observada.

Preparación 3

N-([1-[1-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil]piperidin-4-il]metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida

Etapa 1

4-Etilidentetrahydro-2H-piran



40 A una suspensión de bromuro de (etil)trifenilfosfonio (1,22 g, 3,30 mmoles) en dietil éter (25 mL) fue añadida gota a gota una solución de n-butil-litio en hexano (1,56 M, 2,1 mL, 3,3 mmoles) a 0°C, y la mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos. Entonces, fue añadida gota a gota a 0°C una solución de tetrahydro-4H-piran-4-ona (300 mg, 2,99 mmoles) en dietil éter (5 mL), y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4,5 h. Entonces, la mezcla fue vertida en agua (50 mL), y la capa acuosa fue extraída con dietil éter (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de sodio, y concentradas *in vacuo*. El residuo fue suspendido en hexano, y la materia insoluble fue eliminada por filtración. El filtrado fue concentrado *in vacuo* para dar aproximadamente 500 mg del compuesto del título como un aceite incoloro. Esto fue usado para la siguiente etapa sin purificación.

50 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,30-5,20 (1 H,m), 3,69-3,63 (4 H,m), 2,27 (2 H, t, J=5,7 Hz), 2,20 (2 H, t ancho, J=5,9 Hz), 1,59 (3 H, d, J=6,8 Hz).



Etapa 2

2-Metil-1,6-dioxaespiro[2.5]octano

60 Una mezcla de 4-etilidentetrahydro-2H-piran (aproximadamente 500 mg, etapa 1) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,11 g, 4,49 mmoles) en diclorometano (50 mL) fue agitada a 0°C a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces, la solución de hidrógeno-carbonato de sodio saturada acuosa (50 mL) y fue añadida una solución de tiosulfato de sodio saturada acuosa (50 mL), y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio, y concentradas *in vacuo* para dar 337 mg del compuesto del título a granel como un aceite amarillo. Esto fue usado para la siguiente etapa sin más purificación.

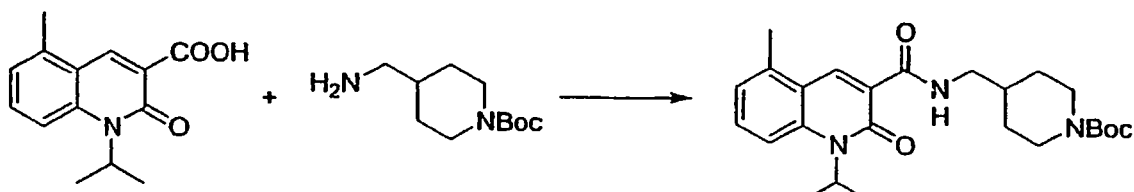
ES 2 338 882 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,88-3,75 (4 H, m), 2,92 (1 H, q, J=5,6 Hz), 1,95-1,80 (2 H, m), 1,65-1,40 (2 H,m), 1,30 (3 H, d, J=5,4 Hz).

Rf: 0,6 (acetato de etilo/hexano = 1:1).

Etapa 3

4-(((1-Isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



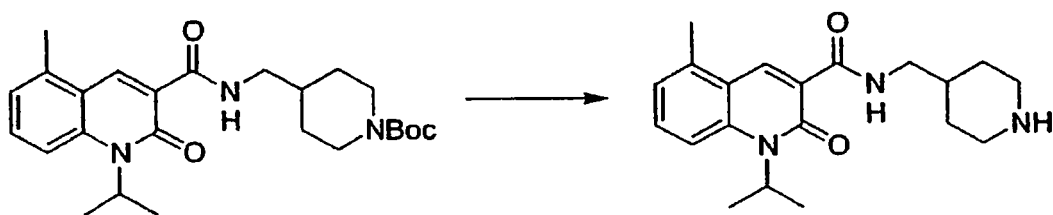
A una solución del ácido 1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3- carboxílico (8,00 g, 32,6 mmoles, etapa 4 en la preparación 2) en diclorometano (200 mL) fue añadido gota a gota cloruro de oxalilo (8,5 mL, 98 mmoles) a 0°C. Entonces, fue añadida a la mezcla *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) con cuidado. La mezcla resultante fue agitada a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces, la mezcla fue evaporada *in vacuo* para dar el cloruro ácido a granel como un sólido amarillo. Entonces, a una mezcla de 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,08 g, 42,4 mmoles) y diisopropiletilamina (11,4 mL, 65,2 mmoles) en diclorometano (200 mL) fue añadido gota a gota una solución de cloruro de ácido a granel en diclorometano (50 mL) a 0°C, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante fue vertida en agua (300 mL), y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio, y concentradas *in vacuo*. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1/1,5) y luego metanol/diclorometano (1/40~1/10) para dar 15,0 g (cuant). del compuesto del título como un sólido amarillo palo.

MS(ESI) m/z: 442 (M+H⁺).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,07 (1 H, ancho), 9,13 (1 H, s), 7,53-7,47 (2 H,m), 7,13 (1 H, t, J=3,6 Hz), 4,20-4,06 (2 H,m), 3,39 (2 H, t, J=6,3 Hz), 2,78-2,66 (2 H,m), 2,68 (3 H, s), 1,67 (6 H, d, J=7,1 Hz), 1,45 (9 H, s), 1,85-1,18 (5 H, m). La señal debida a CH(CH₃)₂ no fue observada.

Etapa 4

1-Isopropil-5-metil-2-oxo-*N*-(piperidin-4-ilmetil)-1,2-dihidroquinolina-3- carboxamida



Una solución de 4-(((1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il) carbonil]amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,0 g, 32,6 mmoles, etapa 3) en cloruro de hidrógeno del 10% en metanol fue agitada a temperatura ambiente durante 12 h. Entonces, el disolvente fue eliminado *in vacuo* para dar el compuesto del título como una sal de hidrocloreto. Esta sal fue vertida en la solución de hidrógeno-carbonato de sodio saturada acuosa (500 mL), y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (500 mL x 5). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio y sulfato de sodio, y fueron concentradas *in vacuo*. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice de aminopropilo eluyendo con metanol/diclorometano (1:10) para dar 10,3 g (92%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo palo.

MS(ESI) m/z: 342 (M+H⁺).

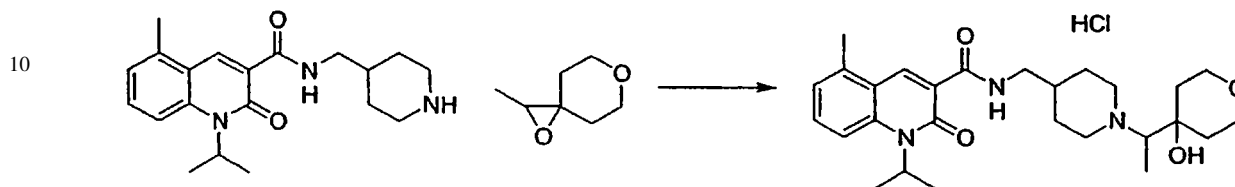
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,04 (1 H, ancho), 9,13 (1 H, s), 7,55-7,42 (2 H, m), 7,12 (1 H, t, J=4,1 Hz), 3,38 (2 H, t, J=6,3 Hz), 3,10 (2 H, d ancho, J=11,9 Hz), 2,68 (3 H, s), 2,67- 2,55 (2 H, m), 1,85-1,60 (3 H, m), 1,67 (6 H, d, J=7,1 Hz), 1,35-1,15 (2 H, m).

ES 2 338 882 T3

Las señales debidas a $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$ y $\underline{\text{NH}}$ (piperidina) no fueron observadas.

Etapa 5

5 *Hidrocloruro de N-([1-[1-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil]piperidin-4-il]metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida*



Una solución de 1-isopropil-5-metil-2-oxo-N-(piperidin-4-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida (200 mg, 0,59 mmoles, etapa 4) y 2-metil-1,6-dioxaespiro[2.5]octano (a granel, 2,99 mmoles, etapa 2) en metanol fue agitada en un tubo sellado a 130°C durante 30 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, fue añadida agua (100 mL), y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio, y concentradas *in vacuo*. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice eluyendo con amoníaco/metanol/diclorometano (0,1:1:15) para dar 180 mg del producto a granel. Esto fue cromatografiado en una columna de gel de sílice de aminopropilo eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1,5) para dar 51 mg del compuesto del título como una sal en forma libre. Esto fue tratado con cloruro de hidrógeno del 10% en metanol, y el disolvente fue eliminado *in vacuo* para dar 35 mg (12%) del compuesto del título como un sólido blanco amorfo.

20

25

MS (ESI) m/z: 470 (M+H⁺).

IR (KBr) ν : 3225, 2957, 2866, 2702, 1678, 1616, 1587, 1541, 1464, 1385, 1310, 1217, 1157, 1101, 968, 950, 799 cm^{-1} .

30

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ : 9,85 (1 H, m), 8,89 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, J=8,9 Hz), 7,62 (1 H, t, J=7,3 Hz), 7,22 (1 H, d, J=7,3 Hz), 5,47 (1 H, m), 3,80-3,15 (11 H, m), 2,61 (3 H, s), 2,00-1,25 (9 H, m), 1,57 (6 H, d, J=6,8 Hz), 1,23 (3 H, d, J=6,9 Hz). La señal debida al $\underline{\text{OH}}$ no fue observada.

35

Anál. calc. para C₂₇H₄₀ClN₃O₄·0,2iPr₂O·0,7H₂O: C, 62,82; H, 8,26; N, 7,79. Encontrado: C, 62,72; H, 7,95; N, 7,50.

40

45

50

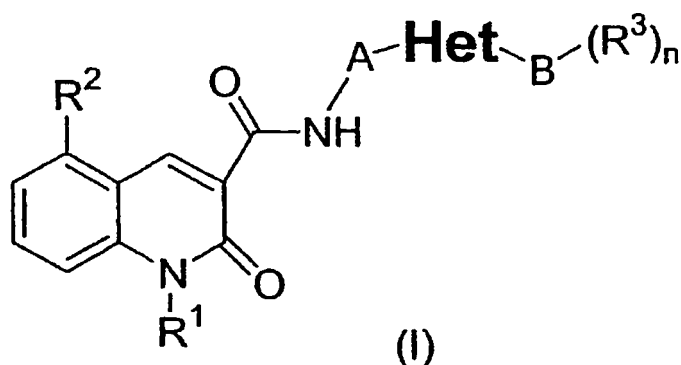
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



20 en el que:

Het representa un grupo heterocíclico que tiene un átomo de nitrógeno, al que se une B directamente, y de 4 a 7 átomos de carbono, y siendo dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en sustituyentes α^1 ;

25 A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

B representa un enlace covalente o un grupo alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

30 R^1 representa un grupo isopropilo, un grupo n-propilo o un grupo ciclopentilo;

R^2 representa un grupo metilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

R^3 representa por separado:

35 (i) un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilamino o un grupo carboxilo;

(ii) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, y siendo sustituido dicho grupo cicloalquilo por 1 a 5 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en sustituyentes α^2 , o

40 (iii) un grupo heterocíclico que tiene de 3 a 8 átomos, y siendo dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en sustituyentes β ,

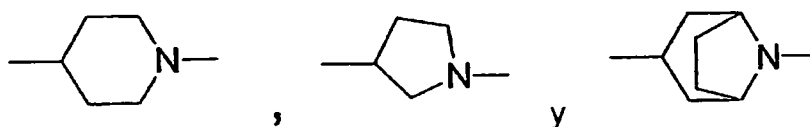
dichos sustituyentes α^1 son seleccionados por separado a partir de un grupo hidroxilo y un grupo amino;

45 dichos sustituyentes α^2 son seleccionados por separado a partir de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo sustituido por hidroxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

50 dichos sustituyentes β son seleccionados a partir de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo sustituido por hidroxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido por amino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbamoilo; y n es 1, 2 ó 3,

55 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que Het representa un grupo heterocíclico seleccionado a partir de:

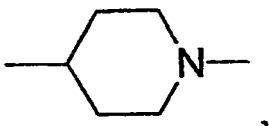


siendo dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en sustituyentes α^1 .

ES 2 338 882 T3

3. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que

5 Het representa un grupo de fórmula:



10 y siendo este grupo no sustituido o sustituido por un sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en sustituyentes α^1 ;

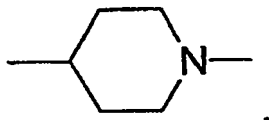
A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; y

15 R^1 representa un grupo isopropilo o un grupo ciclopentilo.

4. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que

20

Het representa un grupo de fórmula:



25

A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono;

B representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

30

R^3 representa por separado:

(i) un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilamino o un grupo carboxilo;

35

(ii) un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, y siendo sustituido dicho grupo cicloalquilo seleccionado por separado por 1 a 3 sustituyentes a partir del grupo que consiste en *sustituyentes* α^2 , o

(iii) un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 7 átomos, y siendo dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en *sustituyentes* β ,

40

dichos sustituyentes α^2 son seleccionados por separado a partir de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo sustituido por hidroxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

45

dichos sustituyentes β son seleccionados a partir de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo sustituido por hidroxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido por amino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbamoilo; y n es 1, 2, ó 3.

50

5. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que:

A representa un grupo metileno;

55

B representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

R^1 representa un grupo isopropilo;

R^3 representa por separado:

60

(i) un grupo oxo o un grupo hidroxilo;

(ii) un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 6 átomos de carbono, y siendo sustituido dicho grupo cicloalquilo por 1 a 2 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en *sustituyentes* α^2 , o

65

(iii) un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 6 átomos, y siendo dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados por separado a partir del grupo que consiste en *sustituyentes* β ,

ES 2 338 882 T3

dichos sustituyentes α^2 son seleccionados por separado a partir de un grupo hidroxilo o un grupo amino; y

dichos sustituyentes β^2 son seleccionados a partir de un grupo hidroxilo, un grupo amino y un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 grupo de átomos de carbono; y n es 1 ó 2.

5

6. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que:

B representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono;

10

R³ representa por separado:

(i) un grupo oxo o un grupo hidroxilo;

15

(ii) un grupo ciclohexilo sustituido por 1 a 2 grupos hidroxilo,

(iii) un grupo heterocíclico seleccionado a partir de un hidroxitetrahidropiraniolo, piperidinilo y morfolinilo, y siendo dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados por separado a partir de un grupo hidroxilo y un grupo metilo; y n es 1 ó 2.

20

7. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 6, en el que:

B representa un grupo metileno;

25

R² representa un grupo metilo;

R³ representa por separado un grupo 1,4-dihidroxiciclohexilo, hidroxitetrahidropiraniolo, piperidinilo y morfolinilo; y n es 1.

30

8. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 7, en el que R³ representa por separado un grupo 1,4-dihidroxiciclohexilo o hidroxitetrahidropiraniolo.

9. El compuesto de la reivindicación 1 que es:

35

etanodioato de *N*-({1-[(*cis*-1,4-dihidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida;

etanodioato de *N*-({1-[(*trans*-1,4-dihidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il}metil)-1-isopropil-5-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida, o su sal farmacéuticamente aceptable.

40

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de la fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, para usar como un medicamento.

45

12. El uso de un compuesto de la fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad del receptor 5-HT₄.

50

13. El uso de la reivindicación 12, en el que dicho trastorno se selecciona entre enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de la motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náusea, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognoscitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, y trastornos cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca y arritmia cardíaca, diabetes, síndrome de apnea, y motilidad del intestino postoperatoria.

60

65