

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 327 142**

(51) Int. Cl.:

C07D 451/04 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05824243 .9**

(96) Fecha de presentación : **04.11.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1807423**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **18.07.2007**

(54) Título: **Compuestos de quinolinona-carboxamida.**

(30) Prioridad: **05.11.2004 US 625233 P**

(73) Titular/es: **Theravance, Inc.**
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2009

(72) Inventor/es: **Choi, Seok-ki;**
Fatheree, Paul;
Gendron, Roland;
Goldblum, Adam, A.;
Jiang, Lan;
Long, Daniel, D. y
Marquess, Daniel

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2009

(74) Agente: **Blanco Jiménez, Araceli**

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 quinolinona-carboxamida.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos de quinolinona carboxamida que son útiles como agonistas de receptores 5-HT₄. La invención también está dirigida a las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, como los compuestos para el uso en el tratamiento de condiciones médicas mediadas por la actividad del receptor 5-HT₄ y procesos y productos intermedios útiles para preparar compuestos de este tipo.

15 Estado de la técnica

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor que está distribuido ampliamente en todas partes del cuerpo, tanto en el sistema nervioso central como en los sistemas periféricos. Al menos siete subtipos de receptores de serotonina han sido identificados y la interacción de la serotonina con estos receptores diferentes está vinculada con una amplia variedad de funciones fisiológicas. Ha habido, por tanto, gran interés en el desarrollo de agentes terapéuticos que se concentren en subtipos de receptores 5-HT específicos.

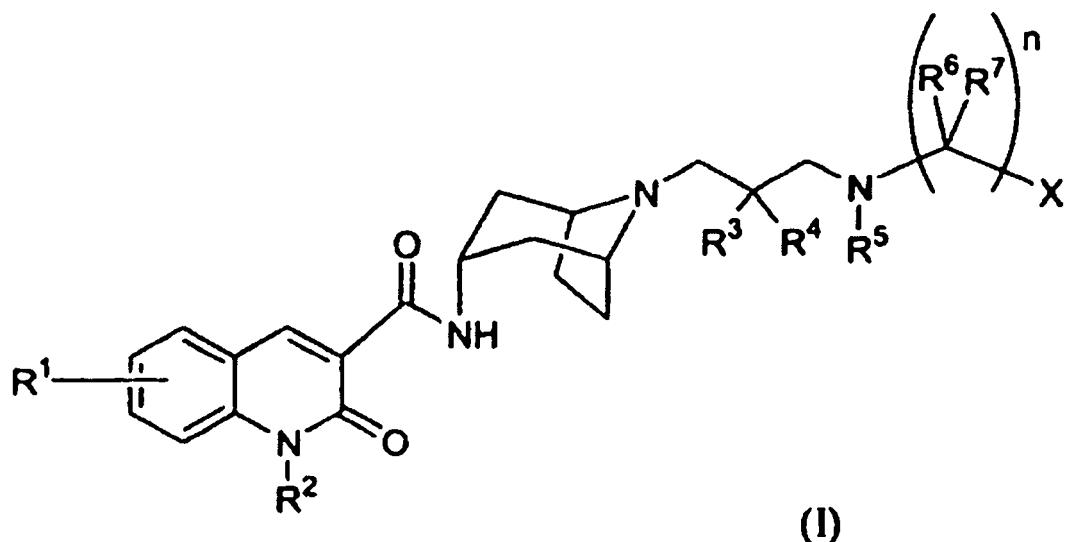
En particular, la caracterización de los receptores 5-HT₄ y la identificación de los agentes farmacéuticos que interactúan con ellos han sido el centro de la actividad significativa reciente. (Ver, por ejemplo, la revisión por Langlois y Fischmeister J. Med. Chem. 2003, 46, 319-344). Los agonistas de receptores 5-HT₄ son útiles para el tratamiento de trastornos de motilidad reducida del trato gastrointestinal. Los trastornos de este tipo incluyen el síndrome de intestino irritable (SII), constipación crónica, dispepsia funcional, vaciado gástrico retardado, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), gastroparesis, ileo postoperatorio, pseudo-obstrucción intestinal y tránsito retardado inducido por fármacos. Además, ha sido sugerido que algunos compuestos de agonista de receptor 5-HT₄ pueden ser usados en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central incluidos trastornos cognitivos, trastornos de la conducta, trastornos del estado de ánimo y trastornos de control de la función autonómica.

EP0710662 y Suzuki *et al* (Chem Farm. Bull. 49(1), 29-39. (2001)) dan a conocer B-azabiciclo [3.2.1]oct-3-il-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinacarboxamidas para estimular 5-HT₄ y como agonistas del receptor 5-HT₄ selectivos, respectivamente.

35 A pesar de la amplia utilidad de los agentes farmacéuticos que modulan la actividad del receptor 5-HT₄, pocos compuestos de agonista de receptor 5-HT₄ están en uso clínico actualmente. Por consiguiente, hay una necesidad de nuevos agonistas de receptores 5-HT₄ que logren sus efectos deseados con efectos secundarios mínimos. Los agentes preferidos pueden poseer, entre otras propiedades, selectividad, fuerza, propiedades farmacocinéticas y/o duración de 40 acción mejoradas.

Resumen de la invención

45 La invención proporciona compuestos nuevos que poseen actividad de agonista de receptor 5-HT₄. Se ha descubierto que, entre otras propiedades, los compuestos de la invención son agonistas de receptores 5-HT₄ potentes y selectivos. Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



donde:

R¹ es hidrógeno, halo o C₁₋₄alquilo;

5 R² es C₃₋₄ alquilo;

R³ es hidroxi, C₁₋₃ alcoxi, C₁₋₄ alquilo sustituido con hidroxi o -OC(O)NR^aR^b;

10 R⁴ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

X es seleccionado de -N(R⁸)C(O)R⁹, -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰, -S(R¹¹)O₂, -N(R⁸)C(O)OR¹², -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴, -N(R⁸)SO₂NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹³R¹⁴, -C(O)OR¹², -OR¹⁵ y ciano.

15 R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, donde C₁₋₄ alquilo es opcionalmente sustituido con hidroxi o ciano;

R⁶ y R⁷ son hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

20 o R⁵ y R⁸, R⁵ y R⁶ ó R⁶ y R⁸ tomados juntos forman C₂₋₃ alquilenilo;

R⁹ es hidrógeno, furanilo o C₁₋₄ alquilo;

25 R¹⁰ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, donde C₁₋₄ alquilo es opcionalmente sustituido con -SO₂R^c;

R¹¹ es hidrógeno o C₁₋₃ alquilo;

o R⁵ y R¹¹ tomados juntos forman C₂ alquilenilo;

30 R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

R¹⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

R^a, R^b y R^c son independientemente hidrógeno o C₁₋₃ alquilo; y

35 n es 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de los mismos.

40 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención para el uso en terapia, específicamente, en un método de tratamiento de una enfermedad o condición asociada a la actividad del receptor 5-HT₄, p. ej. un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal; el método comprende la administración al mamífero, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

45 Los compuestos de la invención pueden también ser usados como herramientas de investigación, es decir, para estudiar muestras o sistemas biológicos, o para estudiar la actividad de otros compuestos químicos, para estudiar una muestra o un sistema biológico o para descubrir nuevos agonistas de receptores 5-HT₄, poniendo en contacto una muestra o un sistema biológico con un compuesto de la invención y determinando los efectos provocados por el compuesto en la muestra o el sistema biológico.

50 En aspectos separados y diferentes, la invención también proporciona productos intermedios y procesos sintéticos descritos aquí, que son útiles para preparar compuestos de la invención.

55 La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención en la producción de una formulación o un medicamento para tratar una enfermedad o condición asociada a la actividad del receptor 5-HT₄, específicamente, un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal, en un mamífero.

60 Descripción detallada de la invención

65 La invención proporciona nuevos agonistas de receptores 5-HT₄ de quinolinona-carboxamida de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos o estereoisómeros de los mismos. Los siguientes sustituyentes y valores están destinados a proporcionar ejemplos representativos de varios aspectos de esta invención. Estos valores representativos están destinados a definir, además, aspectos de este tipo y no están destinados a excluir otros valores ni limitar el ámbito de la invención.

ES 2 327 142 T3

En un aspecto específico de la invención, R¹ es hidrógeno, halo, o C₁₋₃ alquilo.

En otros aspectos específicos, R¹ es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o metilo; o R¹ es hidrógeno.

5 Los grupos R² representativos incluyen *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, y *terc*-butilo.

En otro aspecto específico, R² es isopropilo.

10 En un aspecto específico, R³ es hidroxi, C₁₋₃ alcoxi, C₁₋₂ alquilo sustituido con hidroxi o -OC(O)NR^aR^b. Los grupos R³ representativos incluyen, a modo no limitativo, hidroxi, metoxi, hidroximetilo, 2-hidroxietilo y -OC(O)NR^aR^b, donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno o metilo.

15 En otros aspectos específicos, R³ es hidroxi, metoxi, hidroximetilo, -OC(O)NHCH₃, o -OC(O)N(CH₃)₂; R³ es hidroxi o -OC(O)NHCH₃; o R³ es hidroxi.

20 En aspectos específicos, R⁴ es hidrógeno o metilo; o R⁴ es hidrógeno.

En un aspecto específico, R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, donde C₁₋₄ alquilo es opcionalmente sustituido con hidroxi o ciano.

25 En otro aspecto específico, R⁵ es hidrógeno, C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ alquilo sustituido en la posición del extremo con hidroxi o ciano. Los grupos R⁵ representativos incluyen, a modo no limitativo, hidrógeno, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, cianometilo y 2-cianoetilo.

30 En otro aspecto específico, R⁵ es hidrógeno, C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ alquilo sustituido en la posición del extremo con hidroxi.

En un aspecto específico, X es seleccionado de -N(R⁸)C(O)R⁹; -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰, -S(R¹¹)O₂, -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹⁵ y ciano.

35 En otro aspecto específico, X es seleccionado de -N(R⁸)C(O)R⁹, -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰, -S(R¹¹)O₂ y -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴. En otro aspecto específico más, X es -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰.

En aspectos específicos, R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo; R⁸ es hidrógeno o C₁₋₃ alquilo; o R⁸ es hidrógeno o metilo.

40 En un aspecto específico, R⁵ y R⁸ tomados juntos forman C₂ alquilenilo. En otro aspecto específico, R⁵ y R⁸ tomados juntos forman C₃ alquilenilo.

En un aspecto específico, R⁹ es hidrógeno, furanilo o C₁₋₃ alquilo. Los grupos R⁹ representativos incluyen, a modo no limitativo, hidrógeno, furanilo, metilo, etilo, propilo e isopropilo.

45 En otros aspectos específicos, R⁹ es hidrógeno o C₁₋₃ alquilo, donde C₁₋₃ alquilo es opcionalmente sustituido con -SO₂R^c donde R^c es C₁₋₃ alquilo. Los grupos R¹⁰ representativos incluyen, a modo no limitativo, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y metanosulfonilmetilo.

50 En otros aspectos específicos, R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₃ alquilo, o metanosulfonilmetilo; o R¹⁰ es metilo, isopropilo o metanosulfonilmetilo; o R¹⁰ es metilo.

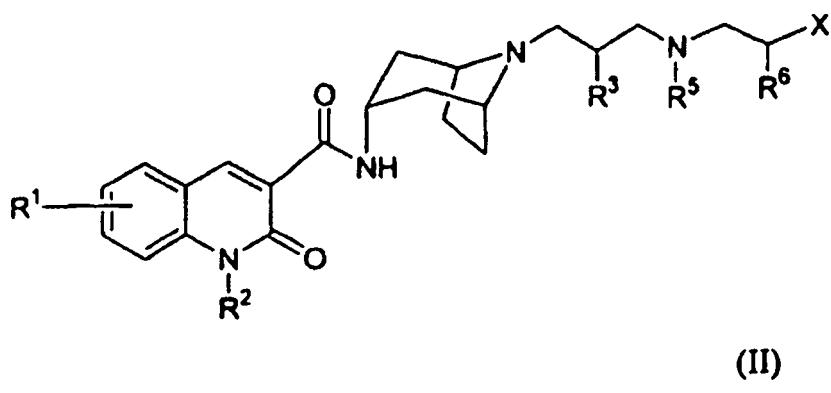
En un aspecto específico, R¹¹ es metilo. En otro aspecto específico, R⁵ y R¹¹ tomados juntos forman C₂ alquilenilo.

55 En aspectos específicos, R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o C₁₋₃ alquilo, o R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o metilo.

En un aspecto específico, R¹⁵ es hidrógeno o C₁₋₃ alquilo; los grupos R¹⁵ representativos incluyen, a modo no limitativo, hidrógeno, metilo y etilo.

60 En otro aspecto específico, R¹⁵ es hidrógeno o metilo.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II):



donde:

20 R¹ es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₃;

R² es C₃₋₄ alquilo;

R³ es hidroxi, C₁₋₃ alcoxi, C₁₋₂ alquilo sustituido con hidroxi o -OC(O)NR^aR^b;

25 R⁵ es hidrógeno, C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ alquilo sustituido en la posición extrema con hidroxi o ciano;

R⁶ es hidrógeno;

30 X es seleccionado de -N(R⁸)C(O)R⁹, -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰, -S(R¹¹)O₂, -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -OR¹⁵ y ciano.

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

35 R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R¹⁰ es hidrógeno o C₁₋₃ alquilo, donde C₁₋₃ alquilo es opcionalmente sustituido con -SO₂R^c donde R^c es C₁₋₃ alquilo;

40 R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente hidrógeno o C₁₋₃ alquilo;

o R⁵ y R⁸, R⁵ y R⁶ o R⁵ y R¹¹ tomados juntos forman C₂ alquilenilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

45 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) donde:

R¹ es hidrógeno;

50 R² es C₃₋₄ alquilo;

R³ es hidroxi, metoxi, hidroximetilo, -OC(O)N(H)CH₃ ó -OC(O)N(CH₃)₂;

55 R⁶ es hidrógeno;

X es seleccionado de -N(R⁸)C(O)R⁹; -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰, -S(R¹¹)O₂ y -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴;

R⁵ y R⁸ tomados juntos forman C₂ alquilenilo;

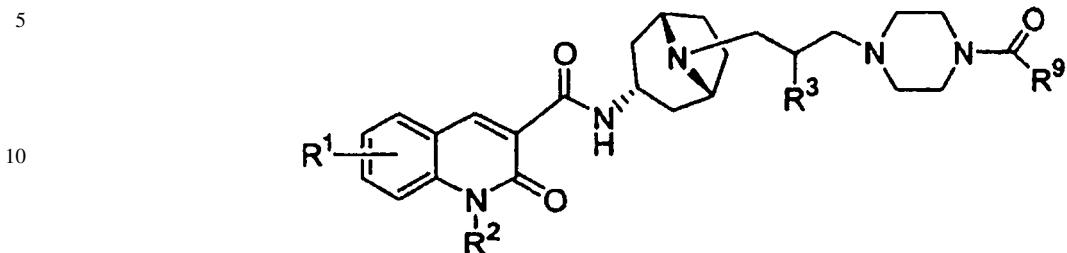
60 R⁹ es hidrógeno o C₁₋₃ alquilo;

R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₃ alquilo o metanosulfonilmetilo;

65 R⁵ y R¹¹ tomados juntos forman C₂ alquilenilo; y

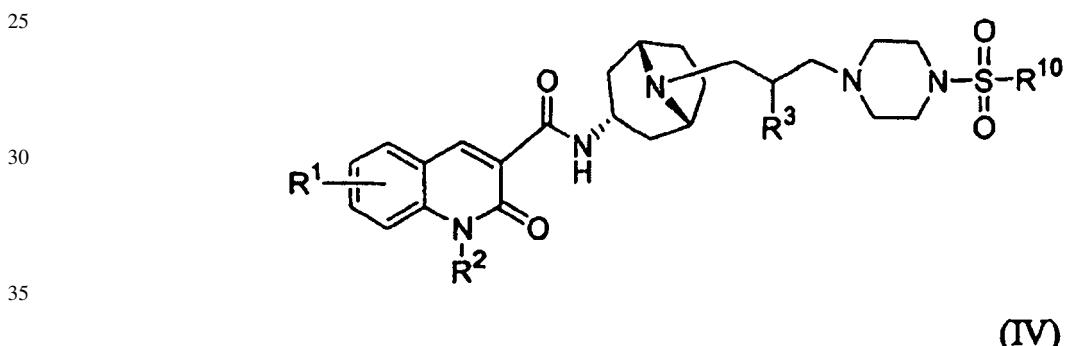
R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o C₁₋₃ alquilo.

En aspectos separados, la invención además proporciona compuestos de fórmula (III):



20 donde R¹, R², R³ y R⁹ adquieren cualquiera de los valores definidos arriba;

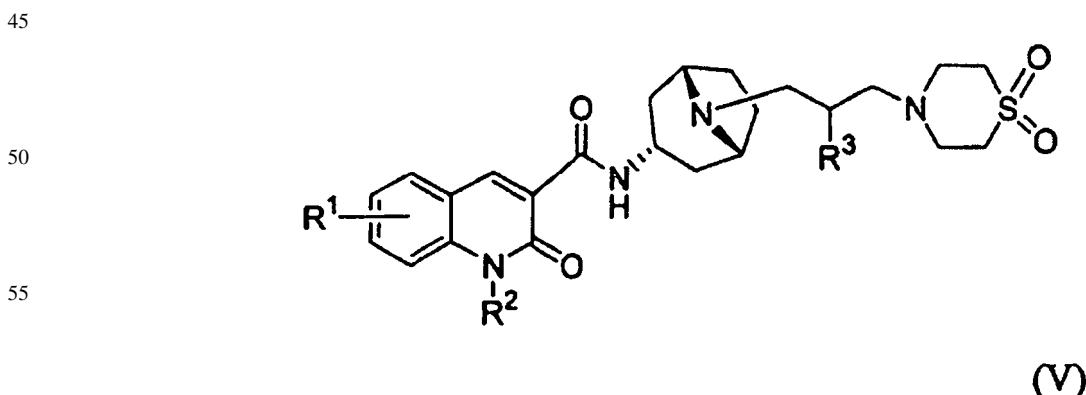
compuestos de fórmula (IV):



(IV)

donde R¹, R², R³ y R¹⁰ adquieren cualquiera de los valores definidos arriba;

y compuestos de fórmula (V):



(V)

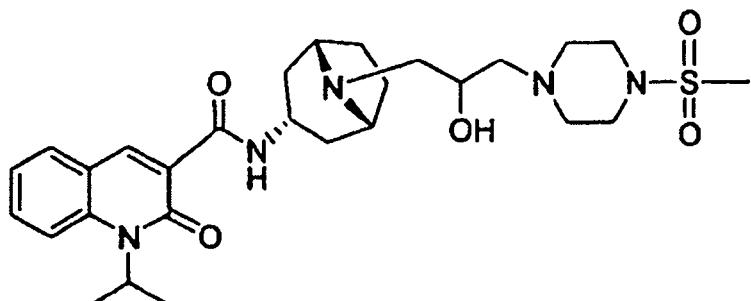
donde R¹, R² y R³ adquieren cualquiera de los valores definidos arriba.

65 En otros aspectos específicos adicionales, la invención proporciona los compuestos catalogados en las Tablas I a XXVIII de abajo.

ES 2 327 142 T3

Las convenciones de nomenclatura química usadas aquí son ilustradas para el compuesto del ejemplo 1:

5



10

15

que es designado $\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-[2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]\text{-}8\text{-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico, según el software AutoNom, proporcionado por MDL Information Systems, GmbH (Frankfurt, Alemania). La designación (1S,3R,5R) describe la orientación relativa de los enlaces asociados al sistema anular bicíclico que son representados como cuñas sólidas y discontinuas. El compuesto es denominado, de forma alternativa, $N\text{-[(3-endo)\text{-}8\text{-[2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]\text{-}8\text{-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}\text{-}1\text{-[(1-metiletil)\text{-}2-oxo-1,2-dihidro-3-quinolinacarboxamida]}}$. En todos los compuestos de la invención catalogados explícitamente abajo, el grupo de quinolinona-carboxamida es endo al grupo azabiciclooctano.

25 Se deben mencionar particularmente los siguientes compuestos:

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-[2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]\text{-}8\text{-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-[2-hidroxi-3-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]propil]\text{-}8\text{-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ -amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-[3-(1,1-dioxo-1\lambda^6\text{-tiomorfolin-4-il)\text{-}2-hidroxipropil]\text{-}8\text{-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-[(S)\text{-}2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperain-1-il)propil]\text{-}8\text{-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-[(R)\text{-}2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]\text{-}8\text{-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-[3-(4-metanosulfonilmetanosulfonilpiperazin-1-il)\text{-}2-metoxipropil]\text{-}8\text{-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-[3-(1,1-dioxo-1\lambda^6\text{-tiomorfolin-4-il)\text{-}2-metoxipropil]\text{-}8\text{-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

$2\text{-}\{(1S,3R,5R)\text{-}3\text{-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]\text{-}8\text{-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il}\text{-}1\text{-[(4-metanosulfonilpiperazin-1-il\text{-}metil)etil]$ éster del ácido metilcarbámico;

$1\text{-}(4\text{-dimetilcarbamoi)piperazin-1-ilmetil}\text{-}2\text{-}\{(1S,3R,5R)\text{-}3\text{-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]\text{-}8\text{-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}\}$ etil éster del ácido metilcarbámico;

$1\text{-[3-(acetilmethylamino)pirrolidin-1-ilmetil]\text{-}2\text{-}\{(1S,3R,5R)\text{-}3\text{-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]\text{-}8\text{-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}\}$ etil éster del ácido metilcarbámico;

$1\text{-}(4\text{-acetil)piperazin-1-ilmetil}\text{-}2\text{-}\{(1S,3R,5R)\text{-}3\text{-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]\text{-}8\text{-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il}\}$ -1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)etil éster del ácido metilcarbámico; y

$\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-[3-hidroxi-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il\text{-}metil)propil]\text{-}8\text{-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ -amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico.

Como lo ejemplifican los compuestos particulares catalogados arriba, los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales, en particular, los compuestos pueden contener un centro quiral en el átomo de carbono en las fórmulas (I) a la (IV) que tengan el sustituyente R³. Por consiguiente, la invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros puros y mezclas de isómeros de este tipo enriquecidas con estereoisómeros, a menos que se indique de otro modo. Cuando se muestre un estereoisómero particular, los expertos en la técnica entenderán que las cantidades menores de otros estereoisómeros pueden estar presentes en las composiciones de la invención a menos que se indique de otro modo, a condición de que cualquier utilidad de la composición en conjunto no sea eliminada por la presencia de otros isómeros de este tipo.

10 Definiciones

Cuando se describen los compuestos, las composiciones y los métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otro modo.

15 El término “alquilo” significa un grupo hidrocarburo monovalente saturado que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de los mismos. A menos que se indique de otro modo, tales grupos alquilo normalmente contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo (*n*-Pr), isopropilo (*i*-Pr), *n*-butilo (*n*-Bu), *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

20 El término “alquilenilo” significa un grupo hidrocarburo bivalente saturado que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de los mismos. A menos que se defina de otro modo, tales grupos alquilenilo normalmente contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilenilo representativos incluyen, por ejemplo, metileno, etileno, *n*-propileno, *n*-butileno, propano-1,2-diilo (1-metiletileno), 2-metilpropano-1,2-diilo (1,1-dimetiletileno) y similares.

25 El término “alcoxi” significa el grupo monovalente O-alquilo, donde alquilo es definido como se indicó anteriormente. Los grupos alcoxi representativos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

30 El término “cicloalquilo” significa un grupo carbocíclico monovalente saturado que puede ser monocíclico o multicíclico. A menos que se defina de otro modo, tales grupos cicloalquilo normalmente contienen de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

35 El término “halo” significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

35 El término “compuesto” significa un compuesto que fue preparado sintéticamente o preparado de cualquier otro modo, por ejemplo por metabolismo.

40 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad suficiente para lograr tratamiento efectivo cuando es administrada a un paciente que necesita tratamiento.

45 El término “tratamiento” según se utiliza en este caso se refiere al tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una condición médica en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un humano) que incluye:

45 (a) prevención de la enfermedad, el trastorno o la condición médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente;

50 (b) mejora de la enfermedad, el trastorno o la condición médica, es decir, eliminación o provocación de la regresión de la enfermedad, el trastorno o la condición médica en un paciente;

50 (c) supresión de la enfermedad, el trastorno o la condición médica, es decir, demora o detención del desarrollo de la enfermedad, el trastorno o la condición médica en un paciente; o

55 (d) alivio de los síntomas de la enfermedad, el trastorno o la condición médica en un paciente.

55 El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal obtenida a partir de un ácido o una base que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero. Las sales de este tipo pueden ser derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables y de bases farmacéuticamente aceptables. Normalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención son obtenidas a partir de ácidos.

60 Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no limitativo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, malélico, málico, mandélico, metanosulfónico,múlico, nítrico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, xinafoico (1-hidroxi-2-naftoico), ácido naftaleno-1,5-disulfónico y similares.

65 El término “solvato” significa un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una o más moléculas de un solvente.

Los solvatos de este tipo normalmente son sólidos cristalinos que tienen una proporción molar sustancialmente fija de soluto y solvente. Los solventes representativos incluyen por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y similares. Cuando el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

5 Se observará que la expresión “o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estereoisómero de los mismos” incluye todas las permutaciones de las sales, los solvatos y los estereoisómeros, tal como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de un compuesto de fórmula (I).

La expresión “grupo aminoprotector” significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un amino nitrógeno. Los grupos aminoprotectores representativos incluyen, a modo enunciativo y no limitativo, formilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanoilo, tal como acetilo; grupos alcoxcarbonilo, tal como *tert*-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmethoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmethoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y *tert*butildimetsililo (TBDMS); y similares.

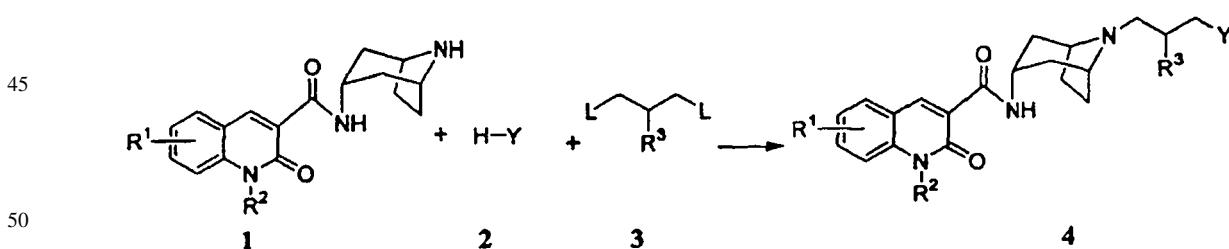
Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de la invención pueden ser obtenidos a partir de materias primas fácilmente disponibles usando los siguientes métodos generales y procedimientos. Aunque un aspecto particular de la presente invención es ilustrado en los esquemas de abajo, los expertos en la técnica reconocen que todos los aspectos de la presente invención pueden ser preparados usando los métodos descritos aquí o usando otros métodos, reactivos y materias primas conocidos por los expertos en la técnica. También se observará que donde las condiciones del proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.) están dadas, otras condiciones del proceso pueden también ser usadas a menos que se determine de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solvente particulares usados, pero esas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica por procedimientos de optimización de rutina.

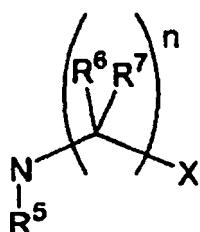
Adicionalmente, como será obvio para los expertos en la técnica, los grupos de protección convencionales pueden ser necesarios para prevenir que determinados grupos funcionales experimenten reacciones indeseadas. La elección de un grupo de protección adecuado para un grupo funcional particular, al igual que las condiciones adecuadas para la protección y la desprotección, son conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos de protección y su introducción y eliminación, son descritas en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas allí.

35 En un método de síntesis, los compuestos de fórmula (I) donde R^3 es definido como hidroxi o alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi son preparados como se ilustra en el esquema A. (Los sustituyentes y las variables mostrados en los siguientes esquemas tienen las definiciones proporcionadas aquí a menos que se indique de otro modo).

Esquema A



En el esquema A, el intermedio 2 es una amina secundaria y L representa un grupo de salida tales como cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo o trifluorometanosulfonilo. Para simplificar, la fracción:



es representada por Y

La reacción es normalmente conducida poniendo en contacto el producto intermedio 1 con entre 1 aproximadamente y aproximadamente 3 equivalentes, cada uno, de los productos intermedios 2 y 3 en un diluyente inerte, tales como metanol o etanol, en presencia de un exceso de base, por ejemplo entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 equivalentes, de base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción es normalmente conducida a una temperatura 5 en la gama de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C por aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. Opcionalmente, los equivalentes molares iguales de los productos intermedios 2 y 3 pueden ser añadidos en partes, como se describe en el Ejemplo 1, más abajo.

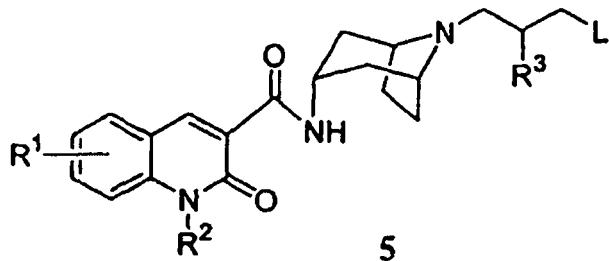
10 El producto de fórmula (1) es aislado y purificado por procedimientos convencionales. Por ejemplo, el producto puede ser concentrado a sequedad bajo presión reducida, retomado en una solución acuosa ácida débil y purificado 15 por cromatografía HPLC.

15 Se entenderá que en el proceso del esquema A y en otros procesos descritos más abajo que usan el producto intermedio 1, el producto intermedio 1 puede ser suministrado en la forma de la base libre o en una forma de sal, con 20 ajuste apropiado de las condiciones de reacción, según sea necesario, como lo saben los expertos en la técnica.

En el esquema A, la reacción del producto intermedio 1 con los productos intermedios 2 y 3 es realizada en una sola fase. De forma alternativa, la reacción puede ser realizada de manera gradual. Usando condiciones de reacción similares a las descritas anteriormente, los productos intermedios 1 y 3 pueden ser acoplados primero para formar un 20 producto intermedio 5:

25

30

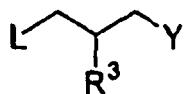


35

que luego es reaccionado con la amina H-Y para proporcionar un compuesto de fórmula (I). De forma alternativa, la amina puede primero ser acoplada al producto intermedio 3 para formar un producto intermedio 10:

40

45



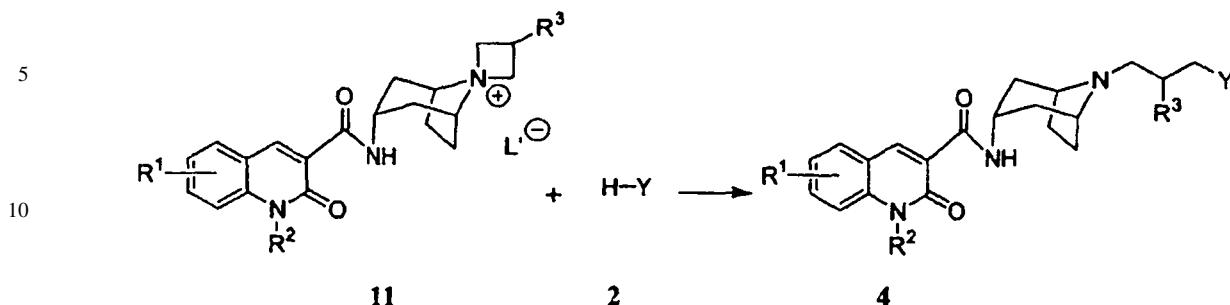
50 que es posteriormente reaccionado con el producto intermedio 1 de quinolinona carboxamida-tropano.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser preparados por *N*-alquilación de un compuesto de la forma de fórmula (I) donde R² es definido como hidrógeno, que puede ser preparado según el esquema A. La reacción de *N*-alquilación es normalmente conducida poniendo en contacto un compuesto de fórmula (I) donde R² es hidrógeno con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 equivalentes de un compuesto de la fórmula L'-R² donde L' es un grupo de salida tal como yodo o bromo. Esta reacción normalmente es conducida en un solvente polar aprótico tal como dimetilformamida en presencia de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 equivalentes de base fuerte, tal como *terc*-butóxido de potasio o hidruro sódico. Normalmente, la reacción es realizada a una temperatura de entre 55 aproximadamente 60°C y aproximadamente 100°C por entre aproximadamente 6 y aproximadamente 24 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa.

60 En otra alternativa más, los compuestos de fórmula (I) donde R¹ es diferente del hidrógeno son preparados por procesos convencionales a partir de compuestos de fórmula (I) donde R¹ es hidrógeno.

65 En otro método de síntesis, los compuestos de fórmula (I) donde R³ es hidroxi, C₁₋₃alcoxi o -OC(O)NR^aR^b y el átomo de carbono que contiene el sustituyente R³ no es quiral puede ser obtenido a partir de un producto intermedio de azetidina 11, como se ilustra en el esquema B:

Esquema B

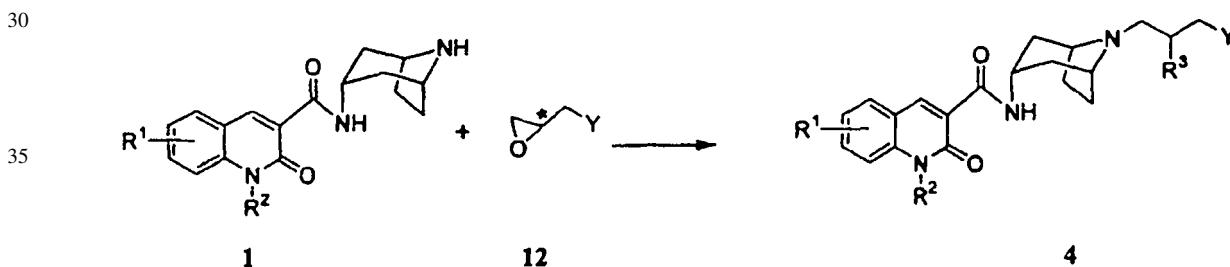


¹⁵ donde L' es un anión halo, tal como Cl^- o Br^- .

La reacción es conducida normalmente poniendo en contacto el producto intermedio 11 con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 equivalentes del producto intermedio 2 en un diluyente inerte, tal como etanol, metanol, o dimetilformamida, en presencia de un exceso de base, por ejemplo entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 equivalentes, de base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o trietilamina. La reacción es normalmente conducida a una temperatura en la gama de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C por aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. El producto es aislado y purificado por medios convencionales.

25 En otro método de síntesis, los compuestos de la fórmula (I) donde R^3 es hidroxi pueden ser preparados como se ilustra en el esquema C.

Esquema C

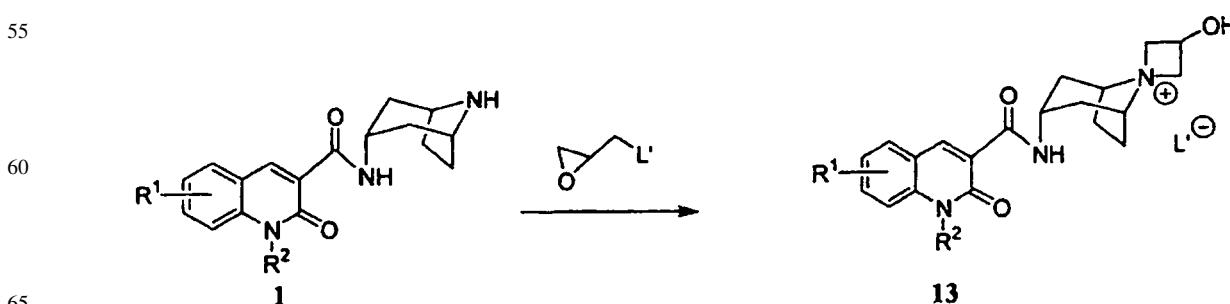


40 Cuando se emplea un producto intermedio de la fórmula 12 en el cual el carbono indicado por un asterisco es quiral, la reacción del esquema C es útil para preparar compuestos de fórmula (I) que tienen un centro quiral en el carbono que tiene el sustituyente R³. Normalmente, en la reacción del esquema C, el producto intermedio 1 entra en contacto con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.2 equivalentes del epóxido 12 en un diluyente inerte tal como etanol o tolueno. La reacción normalmente es conducida a una temperatura en la gama de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. El producto es aislado y purificado por medios convencionales.

45

50 Los productos intermedios empleados en los esquemas A, B y C de más arriba son obtenidos a partir de materias primas fácilmente disponibles. Por ejemplo, cuando R^3 es hidroxi, un producto intermedio de azetidina de fórmula 13 es preparado por el procedimiento ilustrado en el esquema D:

Esquema D



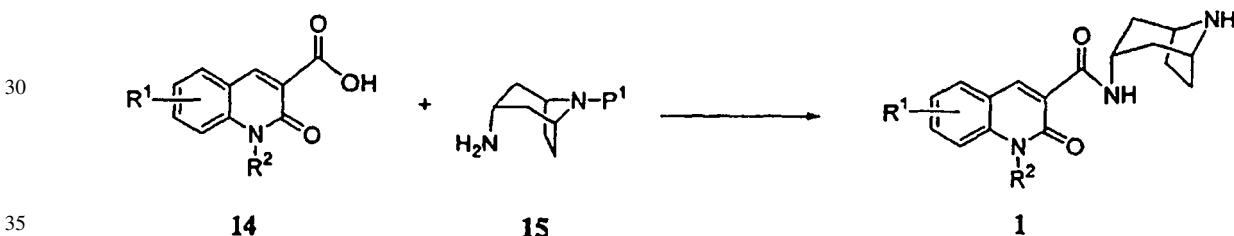
donde L' representa un grupo de salida de halo, tal como bromo, cloro o yodo.

Un producto intermedio de fórmula 1 es reaccionado con un compuesto de oxirano, preferiblemente 2-bromometiloxirano (comúnmente, epibromohidrina) para formar la sal de azetidina de fórmula 13. Esta reacción es normalmente conducida poniendo en contacto 1 con entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 equivalentes de 2-bromometiloxirano en un diluyente polar, tal como etanol. La reacción normalmente es conducida a temperatura ambiente durante 5 aproximadamente 24 y aproximadamente 48 horas o hasta que la reacción esté sustancialmente completa.

Para formar el producto intermedio de azetidina 11 donde R^3 es C_{1-3} alcoxi, el producto intermedio de fórmula 13 mencionado es puesto en contacto con ligeramente menos de un equivalente a aproximadamente un equivalente de un C_{1-3} alquilhaluro en un diluyente inerte en presencia de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes de una base fuerte, tal como *terc*-butóxido de potasio o hidruro sódico. La reacción es normalmente conducida a temperatura ambiente durante entre un cuarto de hora aproximadamente y una hora, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. Diluyentes inertes adecuados incluyen diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida y similares.

15 El producto intermedio de azetidina 11 donde R³ es una fracción de ácido carbámico de la forma -OC(O)NR³R^b también puede ser obtenido a partir del producto intermedio de fórmula 13 donde R³ es hidroxi. Por ejemplo, para preparar un compuesto de fórmula 11 donde R³ es -OC(O)N(H)CH₃ o -OC(O)N(CH₃)₂, el producto intermedio 13 es puesto en contacto con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes de metilisocianato o dimetilisocianato, respectivamente, en un diluyente inerte en presencia de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes de base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina y de una cantidad catalítica de una base fuerte tal como *tert*-butóxido de potasio o hidruro sódico. La reacción normalmente es conducida a temperatura ambiente durante entre 4 horas aproximadamente y 24 horas aproximadamente o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. Un proceso para preparar productos intermedios de fórmula 1 se presenta en el esquema E:

Esquema E



40 donde P¹ representa un grupo aminoprotector. El aminoazabiciclooctano protegido, o comúnmente, aminotropano 15 primero es reaccionado con el ácido quinolinona carboxílico sustituido 14. Normalmente, esta reacción es conducida convirtiendo primero 14 a un cloruro de ácido poniendo en contacto 14 con al menos un equivalente, preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un agente activante, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un diluyente aromático, tal como tolueno, benceno, xileno o similar. La reacción normalmente es conducida a una temperatura que varía de aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 4 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa.

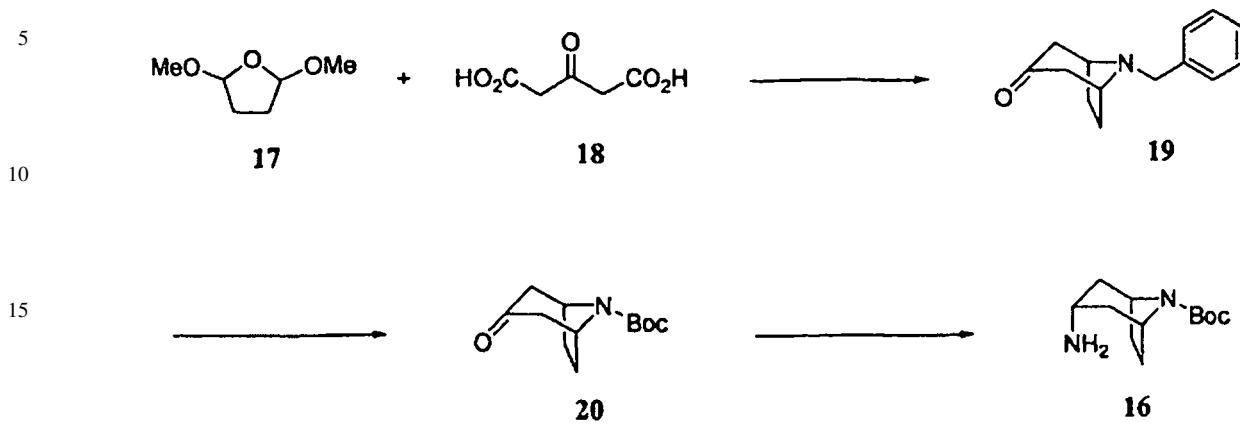
45 La solución de cloruro de ácido normalmente es añadida a una mezcla bifásica de aproximadamente 1 equivalente
del aminotropano 15 para formar un producto intermedio protegido, que es extraído por procedimientos estándar. La
mezcla bifásica de 15 es generalmente preparada disolviendo 15 en un diluyente aromático, tal como el usado más
arriba, y añadiendo una solución acuosa que contenga un exceso de base, tal como hidróxido sódico o hidróxido
50 potásico, preferiblemente aproximadamente 2 a 5 equivalentes de base.

55 De forma alternativa, el acoplamiento de amida del producto intermedio 15 con el ácido carboxílico 14 puede ser realizado en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (EDC) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitiriprolidino-fosfonio (PyBop), opcionalmente combinado con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt). En otra alternativa, el acoplamiento de amida del producto intermedio 15 con el ácido carboxílico 14 puede ser realizado convirtiendo 14 a un éster activado.

60 El grupo de protección P¹ es quitado por procedimientos estándar para proporcionar un producto intermedio de fórmula 1. Por ejemplo cuando el grupo de protección es Boc, normalmente la eliminación es por tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético, proporcionando la sal ácida del producto intermedio. La sal ácida del producto intermedio 1 puede ser convertida a la base libre, si se desea, por tratamiento convencional con base. El grupo de protección Cbz, para otro ejemplo, es convenientemente eliminado por hidrogenólisis sobre un catalizador de metal adecuado tal como paladio sobre carbono.

65 El aminotropano 15 protegido empleado en las reacciones descritas en esta solicitud es obtenido a partir de materias primas fácilmente disponibles. Por ejemplo, cuando el grupo de protección P¹ es Boc, el aminotropano protegido 16 es preparado por el procedimiento ilustrado en el esquema F.

Esquema F



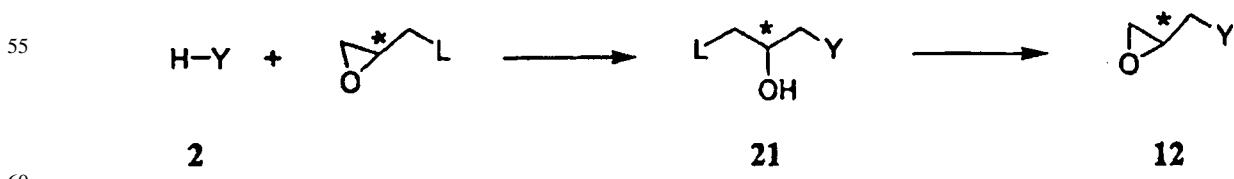
Como se describe detalladamente en el Ejemplo la más abajo, para preparar el producto intermedio protegido 16, primero, 2,5-dimetoxi tetrahidrofuran 17 se pone en contacto con entre aproximadamente 1 y 2 equivalentes, preferiblemente aproximadamente 1,5 equivalentes de bencilamina y un exceso ligero, por ejemplo aproximadamente 1,1 equivalentes, de ácido 1,3-acetonadicarboxílico 18 en una solución ácida acuosa en presencia de un agente amortiguador tal como hidrógeno fosfato de sodio. La mezcla reactiva se calienta a entre 60°C aproximadamente y 100°C aproximadamente para asegurar la descarboxilación de cualquier producto intermedio carboxilado en el producto, 8-bencil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona 19, comúnmente *N*-benciltropanona.

30 El producto intermedio 19 normalmente es reaccionado con un leve exceso de dicarbonato de di-*terc*-butilo (comúnmente (Boc)₂O), por ejemplo, aproximadamente 1,1 equivalentes, bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición para proporcionar el producto intermedio protegido con Boc 20, *terc*-butil éster del ácido 3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico. La reacción normalmente es conducida a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 a aproximadamente 72 horas. Finalmente, el producto intermedio 20 entra en contacto con un exceso grande, por ejemplo al menos aproximadamente 25 equivalentes, de formato de amonio en un diluyente inerte, tal como metanol, en presencia de un catalizador de metal de transición para proporcionar el producto 16 en la configuración endo, con alta estereoespecificidad, por ejemplo la proporción endo a exo de >99:1. La reacción normalmente es conducida a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 a aproximadamente 72 horas o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. Es ventajoso añadir el reactivo de formato de amonio en partes. Por ejemplo, el producto intermedio 20 entra en contacto con una parte inicial de formato de amonio de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 equivalentes. Después de un intervalo de aproximadamente 12 a aproximadamente 36 horas, se añade una parte adicional de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 equivalentes de formato de amonio. La adición posterior puede ser repetida después de un intervalo similar. El producto 16 puede ser purificado por procedimientos convencionales, tal como la extracción alcalina.

45 El ácido quinolinona carboxílico 14 es fácilmente preparado por procedimientos similares a los proporcionados en la bibliografía en Suzuki *et al.*, *Heterocycles*, 2000, 53, 2471-2485 y descritos en los ejemplos de más abajo.

50 El producto intermedio de oxirano 12 usado en el esquema C puede ser preparado por reacción con un halometilo-
xirano como se muestra en el esquema G:

Esquema G



65 donde L es un grupo de salida de halo. Esta reacción normalmente es conducida poniendo en contacto la amina de fórmula 2 con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un halometiloxirano en un diluyente polar tal como etanol. La reacción normalmente es conducida a temperatura ambiente durante entre aproximadamente 12 y aproximadamente 24 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. El producto intermedio lineal 21 normalmente es aislado por procedimientos convencionales como un sólido. El sólido 21 normalmente es disuelto en un diluyente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, en presencia de un exceso molar de base, por ejemplo hidróxido sódico, para producir la forma ciclizada 12.

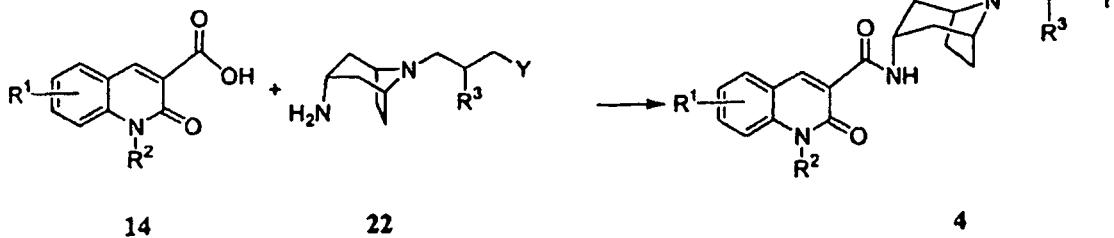
Las aminas secundarias H-Y están disponibles comercialmente o son fácilmente sintetizadas de materias primas comunes según protocolos estándar descritos en la bibliografía o en libros de texto, tal como J. March, Advanced Organic Chemistry, cuarta edición, Wiley, Nueva York, 1992, y como se ejemplifica abajo.

5 En otro método alternativo de síntesis, los compuestos de fórmula (I) son preparados acoplando el ácido quinolínona carboxílico sustituido 14 con un producto intermedio de fórmula 22 como se ilustrada en el esquema H.

Esquema H

10

15



20

25 La reacción del esquema H es normalmente conducida según las condiciones de acoplamiento de amida descritas anteriormente para la reacción del ácido carboxílico 14 con el producto intermedio 15.

Los productos intermedios de fórmula 22 pueden ser preparados desprotegiendo un producto intermedio de fórmula 23:

30

35

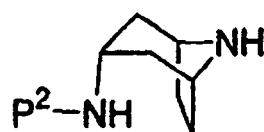


40

donde P^2 representa un grupo aminoprotector.

45 Los productos intermedios de fórmula 23 pueden ser obtenidos a partir de materias primas fácilmente disponibles utilizando procedimientos análogos a las reacciones anteriormente descritas y/o usando reacciones alternativas bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el producto intermedio 23 puede ser preparado usando un producto intermedio 24

50



55

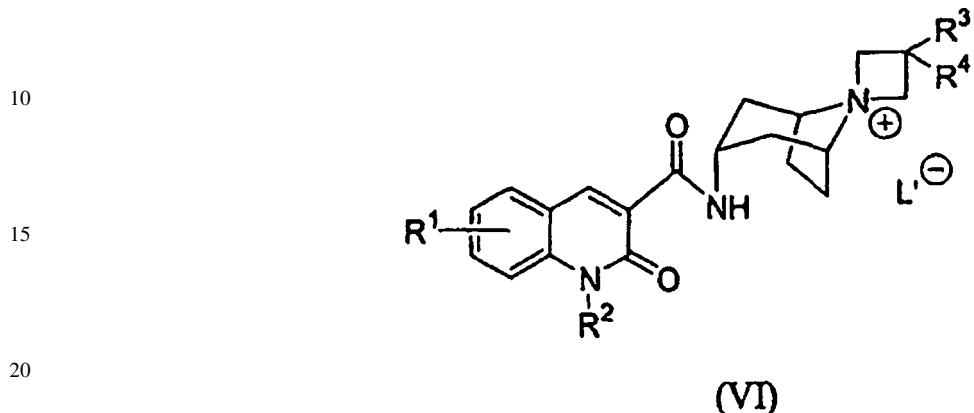
60 que puede ser formado protegiendo el amino nitrógeno del aminoazobiciclooctano 15 con el grupo aminoprotector P^2 y eliminando luego P^1 del nitrógeno del grupo azabiciclooctano. Los grupos de protección P^1 y P^2 son elegidos de manera que sean eliminados bajo condiciones diferentes. Por ejemplo cuando P^1 es elegido como Boc, entonces Cbz puede ser usado como P^2 . La substitución del aminotropano protegido 24 por el producto intermedio 1 en las reacciones descritas en los esquemas A, C y D proporciona productos intermedios de fórmula 23.

65 En los siguientes ejemplos se describen detalles adicionales relacionados con las condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o productos intermedios de los mismos.

ES 2 327 142 T3

Por consiguiente, en un aspecto del método, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , n y X son definidos como en la fórmula (I), o una sal o estereoisómero de la misma; el proceso comprende:

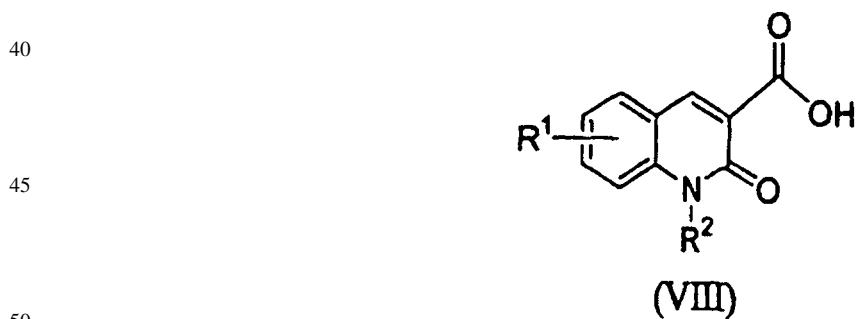
5 (a) reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



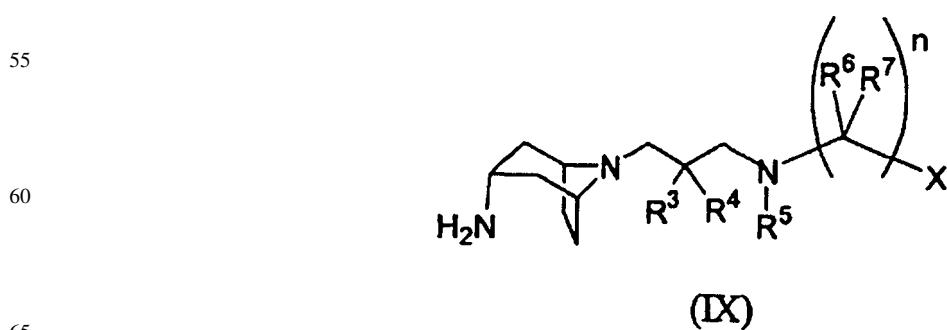
donde L' es un anión, con un compuesto de fórmula (VII):



(b) reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



con un compuesto de fórmula (IX):



para proporcionar un compuesto de fórmula (I), o una sal o estereoisómero del mismo.

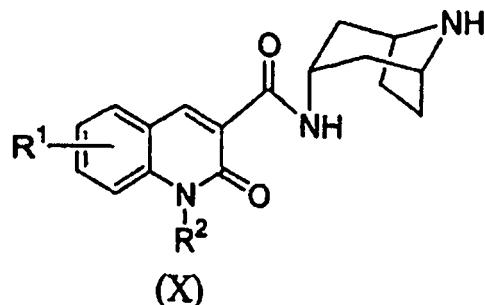
La invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), donde R^3 es hidroxi y $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, n$ y X son definidos como en la fórmula (I), o una sal o estereoisómero de la misma; el proceso comprende:

5 fase (a) o fase (b) tal como se ha definido anteriormente, o

(c) reaccionar un compuesto de fórmula (X):

10

15

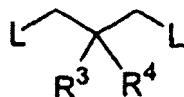


20

o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (VII) y un compuesto de fórmula (XI):

25

30



(XI)

35

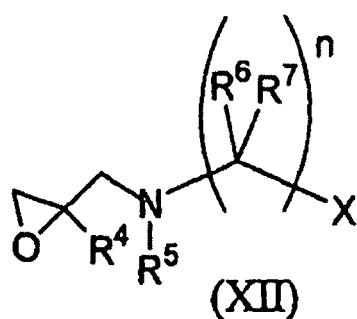
donde L es un grupo de salida; o

(d) reaccionar un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XII):

40

45

50



para proporcionar un compuesto de fórmula (I), o una sal o estereoisómero del mismo.

55

En otros aspectos, esta invención se refiere a procesos adicionales descritos aquí; y a los productos preparados por cualquiera de los procesos descritos aquí.

60

Composiciones farmacéuticas

65

Los compuestos de quinolinona carboxamida de la invención normalmente son administrados a un paciente en forma de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de este tipo pueden ser administradas al paciente por cualquier forma de administración aceptable incluidas, a modo no limitativo, las vías de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (incluida la transdérmica) y parenteral.

Por consiguiente, en uno de los aspectos de sus composiciones, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz

de un compuesto de fórmula (I) o una sal derivada farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas de este tipo pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación si se desea.

Las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de este tipo contienen aproximadamente del 0,1 a aproximadamente el 95% en peso del agente activo; preferiblemente, aproximadamente del 5 a aproximadamente el 70% en peso; y más preferiblemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 60% en peso del agente activo.

Cualquier portador o excipiente convencional puede ser usado en las composiciones farmacéuticas de la invención. La elección de un portador o excipiente particular, o combinaciones de portadores o excipientes, dependerán del modo de administración que se esté utilizando para tratar un paciente particular o tipo de condición médica o estado de enfermedad. A este respecto, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo particular de administración está completamente dentro del campo de los expertos en las técnicas farmacéuticas. Adicionalmente, los ingredientes para este tipo de composiciones están comercialmente disponibles de, por ejemplo, Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178. A modo de ilustración adicional, las técnicas de formulación convencionales están descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7^o edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Ejemplos representativos de materias que pueden servir de portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo no limitativo, lo siguiente: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, tal como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tal como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tal como propilenoglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua sin pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato y (21) otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente son preparadas mezclando o combinando íntegramente e íntimamente un compuesto de la invención con un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. Si es necesario o deseado, la mezcla uniforme resultante después puede ser formada o cargada en comprimidos, cápsulas, píldoras y similares usando procedimientos y equipamientos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención preferiblemente son envasadas en una forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente definida adecuada para medicar a un paciente, es decir, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, las formas de dosificación unitaria de este tipo pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras y similares.

En una forma de realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas, sellos para medicamentos, píldoras, polvos, gránulos; o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite; o como un elixir o jarabe; y similares; cada uno con una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como una sustancia activa.

Cuando se destina a la administración oral en una forma de dosificación sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente comprenderán un compuesto de la presente invención como la sustancia activa y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. Opcionalmente o de forma alternativa, tales formas de dosificación sólida también pueden comprender: (1) productos de relleno o extendedores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tal como glicerol; (4) agentes desintegradores, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, silicatos determinados, y/o carbonato sódico; (5) agentes retardadores de solución, tal como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes de humidificación, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y/o mezclas derivadas; (10) agentes colorantes; y (11) agentes amortiguadores.

Agentes de liberación, agentes de humidificación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden también estar presentes en las composiciones farmacéuticas de la invención. Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes hidrosolubles, tales como ácido ascórbico, hidrocloruro de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio sulfito de sodio y similares;

(2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfatoocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido tetraacético etilenodiamina (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares. Los agentes de revestimiento para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen los usados para revestimientos entéricos, tales como ftalato de acetato de celulosa (tapón), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de metilcelulosa de hidroxipropilo, copolímeros de éster del ácido metacrílico-ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa (CAT), carboximetil etil celulosa (CMEC), succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS) y similares.

10 Si se desea, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden ser formuladas para proporcionar liberación controlada o lenta de la sustancia activa usando, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa en proporciones variables; u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas.

15 Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y pueden ser formuladas de modo que liberen la sustancia activa sólo, o preferentemente, en una parte determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Ejemplos de composiciones de imbibición que pueden ser usados incluyen sustancias poliméricas y ceras. La sustancia activa también puede estar en forma microencapsulada, de ser apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

20 Formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral incluyen, a modo ilustrativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Tales formas de dosificación líquidas normalmente comprenden la sustancia activa y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes de solubilización y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (esp., semilla de 25 algodón, chufa, maíz, germe, aceituna, aceites de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, politilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y sus mezclas derivadas. Las suspensiones, además de la sustancia activa, puede contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearil etoxilados, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y sus mezclas derivadas.

30 De forma alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención son formuladas para la administración por inhalación. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por inhalación normalmente estarán en forma de un aerosol o un polvo. Tales composiciones generalmente son administradas usando dispositivos de liberación bien conocidos, tales como un inhalador de dosis medida, un inhalador de polvo seco, un nebulizador o un dispositivo de liberación similar.

35 Cuando se administra por inhalación usando un contenedor presurizado, las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente comprenderán la sustancia activa y un propelador adecuado, tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

40 Adicionalmente, la composición farmacéutica puede ser en forma de una cápsula o cartucho (hecho, por ejemplo, de gelatina) que comprende un compuesto de la invención y un polvo adecuado para el uso en un inhalador de polvo. Las bases en polvo adecuadas incluyen, por ejemplo, lactosa o almidón.

45 Los compuestos de la invención también pueden ser administrados por vía transdérmica usando sistemas de liberación transdérmica y excipientes conocidos. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser mezclado con intensificadores de permeación, tal como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares e incorporado en un parche o sistema de liberación similar. Los excipientes adicionales incluidos los agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, pueden ser usados en composiciones transdérmicas de este tipo si se desea.

50 Las formulaciones siguientes ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención:

Ejemplo de formulación A

55 Las cápsulas de gelatina dura para administración oral son preparadas como se indica a continuación:

60	Ingredientes	Cantidad
	Compuesto de la invención	50 mg
	Lactosa (secada por pulverización)	200 mg
65	Estearato de magnesio	10 mg

ES 2 327 142 T3

Procedimiento representativo: Los ingredientes son íntegramente mezclados y luego cargados en una cápsula de gelatina dura (260 mg de composición por cápsula).

5 Ejemplo de formulación B

Las cápsulas de gelatina dura para administración oral son preparadas como se indica a continuación:

	Ingredientes	Cantidad
10	Compuesto de la invención	20 mg
15	Almidón	89 mg
20	Celulosa microcristalina	89 mg
	Esteároto de magnesio	2 mg

Procedimiento representativo: Los ingredientes son íntegramente mezclados y luego pasados a través de una criba de EE.UU de malla nº 45 y cargados en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación C

Las cápsulas para administración oral son preparadas como se indica a continuación:

	Ingredientes	Cantidad
35	Compuesto de la invención	10 mg
40	Monooleato de polioxietileno sorbitán	50 mg
	Polvo de almidón	250 mg

Procedimiento representativo: Los ingredientes son íntegramente mezclados y luego cargados en una cápsula de gelatina (310 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación D

Los comprimidos para administración oral son preparados como se indica a continuación:

	Ingredientes	Cantidad
55	Compuesto de la invención	5 mg
60	Almidón	50 mg
65	Celulosa microcristalina	35 mg
	Polivinilpirrolidona (10 % en peso en agua)	4 mg
	Almidón carboximetilo de sodio	4,5 mg

5	Estearato de magnesio	0,5 mg
	Talco	1 mg

10 *Procedimiento representativo:* La sustancia activa, el almidón y la celulosa son pasados a través de una criba de EE.UU. de malla nº 45 y mezclados íntegramente. La solución de polivinilpirrolidona es mezclada con los polvos resultantes y esta mezcla luego es pasada a través de una criba de EE.UU. de malla nº 14. Los gránulos así producidos son secados a 50-60°C y pasados a través de una criba de EE.UU. de malla nº 18 malla. El almidón de carboximetilo de sodio, el estearato de magnesio y el talco (previamente pasados a través de una criba de EE.UU. de malla nº 60) luego son añadidos a los gránulos. Después de mezclar, la mezcla es comprimida en una máquina para comprimidos para obtener un comprimido con un peso de 100 mg.

15

Ejemplo de formulación E

20 Los comprimidos para administración oral son preparados como se indica a continuación:

Ingredientes	Cantidad
25 Compuesto de la invención	25 mg
30 Celulosa microcristalina	400 mg
35 Dióxido de silicio pirógeno	10 mg
Acido esteárico	5 mg

40 *Procedimiento representativo:* Los ingredientes son mezclados íntegramente y luego son comprimidos para formar comprimidos (440 mg de composición por comprimido).

Ejemplo de formulación F

45 Los comprimidos con una ranura para administración oral son preparados como se indica a continuación:

Ingredientes	Cantidad
50 Compuesto de la invención	15 mg
55 Almidón de maiz	50 mg
55 Sodio de croscarmelosa	25 mg
60 Lactosa	120 mg
Estearato de magnesio	5 mg

65 *Procedimiento representativo:* Los ingredientes son íntegramente mezclados y comprimidos para formar un comprimido con una ranura (215 mg de composiciones por comprimido).

Ejemplo de formulación G

Una suspensión para administración oral es preparada como se indica a continuación:

5

	Ingredientes	Cantidad
10	Compuesto de la invención	0.1 g
15	Ácido fumárico	0.5 g
20	Cloruro sódico	2.0 g
25	Metil paraben	0.15 g
30	Propil paraben	0.05 g
35	Azúcar cristalizado	25.5 g
40	Sorbitol (70% solución)	12.85 g
45	Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
50	Aromatizante	0.035 mL
55	Colorantes	0.5 mg
60	Agua destilada	cantidad suficiente a 100 ml

Procedimiento representativo: Los ingredientes son mezclados para formar una suspensión que contenga 10 mg de sustancia activa por 10 ml de suspensión.

45

Ejemplo de formulación H

Un polvo seco para administración por inhalación es preparado como se indica a continuación:

50

	Ingredientes	Cantidad
55	Compuesto de la invención	1.0 mg
60	Lactosa	25 mg

Procedimiento representativo: La sustancia activa es micronizada y luego es mezclada con lactosa. Esta mezcla luego es cargada en una cápsula de inhalación de gelatina. El contenido de la cápsula es administrado usando un inhalador de polvo.

65

ES 2 327 142 T3

Ejemplo de formulación I

Un polvo seco para administración por inhalación en un inhalador de dosis medida es preparado según se indica a continuación:

5 *Procedimiento representativo:* Una suspensión que contiene el 5% en peso de un compuesto de la invención y el 0,1% en peso de lecitina es preparada por dispersión de 10 g de compuesto activo como partículas micronizadas con tamaño medio inferior a 10 μM en una solución formada de 0,2 g de lecitina disuelta en 200 ml de agua desmineralizada. La suspensión es secada por pulverización y el material resultante es micronizado a partículas que tienen un 10 diámetro medio inferior a 1,5 μM . Las partículas son cargadas en cápsulas con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado.

Ejemplo de formulación J

15 Una formulación inyectable es preparada como se indica a continuación:

20	Ingredientes	Cantidad
	Compuesto de la invención	0.2 g
25	Solución tamponada de acetato sódico	40 mL
	HCl (0.5 N) o NaOH (0.5 N)	cantidad suficiente hasta pH 4
30	Agua, (destilada, estéril)	cantidad suficiente hasta 20 ml
35		

40 *Procedimiento representativo:* Los ingredientes mencionados anteriormente son mezclados y el pH es ajustado a 4 ± 0.5 usando 0.5 N HCl o 0.5 N NaOH.

Ejemplo de formulación K

45 Las cápsulas para administración oral son preparadas como se indica a continuación:

50	Ingredientes	Cantidad
	Compuesto de la invención	4,05 mg
55	Celulosa microcristalina (Avicel pH 103)	259,2 mg
	Estearato de magnesio	0,75 mg

60 *Procedimiento representativo:* Los ingredientes son íntegramente mezclados y luego son cargados en una cápsula de gelatina (tamaño #1, blanco, opaco) (264 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación L

Las cápsulas para administración oral son preparadas según se indica a continuación:

5

	Ingredientes	Cantidad
10	Compuesto de la invención	8,2 mg
15	Celulosa microcristalina (Avicel pH 103)	139,05 mg
	Estearato de magnesio	0,75 mg

20 *Procedimiento representativo:* Los ingredientes son íntegramente mezclados y luego son cargados en una cápsula de gelatina (tamaño #1, blanco, opaco) (148 mg de composición por cápsula).

25 Se entenderá que cualquier forma de los compuestos de la invención, (es decir, base libre, sal farmacéutica o solvado) que sea adecuada para el modo particular de administración, puede ser usada en las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente.

Utilidad

30 Los compuestos de quinolinona-carboxamida de la invención son agonistas del receptor 5-HT₄ y en consecuencia se prevé que sean útiles para tratar condiciones médicas mediadas por receptores 5-HT₄ o asociados a la actividad del receptor 5-HT₄, es decir, condiciones médicas que son mejoradas por, tratamiento con un agonista del receptor 5-HT₄. Las condiciones médicas de este tipo incluyen, a modo no limitativo, el síndrome de intestino irritable (SII), constipación crónica, dispepsia funcional, vaciado gástrico retardado, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), gastroparesis, gastropatía diabética e idiopática, ileo postoperatorio, pseudo-obstrucción intestinal y tránsito retardado inducido por fármacos. Además, ha sido sugerido que algunos compuestos de agonista del receptor 5-HT₄ pueden ser usados en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central incluidos los trastornos cognitivos, los trastornos de la conducta, los trastornos del estado de ánimo y los trastornos de control de la función autonómica.

40 En particular, los compuestos de la invención aumentan la motilidad del tracto gastrointestinal (GI) y así se prevé que sean útiles para tratar trastornos del tracto GI provocado por motilidad reducida en mamíferos, incluidos los seres humanos. Este tipo de trastornos de motilidad GI incluyen, a modo ilustrativo, constipación crónica, síndrome del intestino irritable con constipación predominante (SII-C), gastroparesis diabética e idiopática y dispepsia funcional.

45 En un aspecto, por tanto, la invención encuentra utilidad en un método de aumento de la motilidad del tracto gastrointestinal en un mamífero; el método comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un portador y un compuesto de la invención farmacéuticamente aceptables.

50 Cuando se usa para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otras condiciones mediadas por receptores 5-HT₄, los compuestos de la invención normalmente se administrarán oralmente en una única dosis diaria o dosis múltiples por día, aunque se pueden utilizar otras formas de administración. La cantidad de agente activo administrado por dosis o la cantidad total administrada al día normalmente es determinada por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluida la condición a ser tratada, la forma de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

55 Las dosis adecuadas para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otros trastornos mediados por receptores 5-HT₄ variará de aproximadamente 0,0007 a aproximadamente 20 mg/kg/día de agente activo, preferiblemente de aproximadamente 0,0007 a aproximadamente 1 mg/kg/día. Para un humano promedio de 70 kg, esta cantidad iría de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 70 mg al día de agente activo.

60 En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención se utilizan para tratar constipación crónica. Cuando se usa para tratar constipación crónica, los compuestos de la invención normalmente serán administrados oralmente en una única dosis diaria o dosis múltiples al día. Preferiblemente, la dosis para tratar la constipación crónica variará de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 70 mg por día.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención se utilizan para tratar el síndrome del intestino irritable. Cuando se usa para tratar el síndrome del intestino irritable con constipación predominante, los compuestos de la invención normalmente serán administrados oralmente en una única dosis diaria o dosis múltiples por día. Preferiblemente, la dosis para tratar el síndrome del intestino irritable con constipación predominante variará de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 70 mg por día.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención se utilizan para tratar la gastroparesis diabética. Cuando se usa para tratar la gastroparesis diabética, los compuestos de la invención normalmente serán administrados oralmente en una única dosis diaria o dosis múltiples por día: Preferiblemente, la dosis para tratar la gastroparesis diabética variará de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 70 mg por día.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención se utilizan para tratar la dispepsia funcional. Cuando se usa para tratar la dispepsia funcional, los compuestos de la invención normalmente serán administrados oralmente en una única dosis diaria o dosis múltiples por día. Preferiblemente, la dosis para tratar la dispepsia funcional variará de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 70 mg por día.

Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la invención son agonistas del receptor 5-HT₄ y pueden en consecuencia ser usados en un método de agonización de un receptor 5-HT₄ en un mamífero; el método comprende la administración de un compuesto de la invención al mamífero. Además, los compuestos de la invención también son útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar muestras o sistemas biológicos que tengan receptores 5-HT₄, o para descubrir nuevos agonistas del receptor 5-HT₄. Además, puesto que los compuestos de la invención exhiben selectividad de unión para los receptores 5-HT₄ en comparación con la unión a receptores de otros subtipos de 5-HT, particularmente receptores 5-HT₃, tales compuestos son particularmente útiles para estudiar los efectos del agonismo selectivo de los receptores 5-HT₄ en una muestra o sistema biológico. Cualquier muestra o sistema biológico adecuado que tenga receptores 5-HT₄ puede ser empleado en estudios que pueden ser conducidos *in vitro* o *in vivo*. Las muestras o los sistemas biológicos representativos adecuados para este tipo de estudios incluyen, a modo no limitativo, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejido, mamíferos (tales como ratones, ratas, conejillos de Indias, conejos, perros, cerdos, etc.) y similares.

Así, una muestra o un sistema biológico que comprende un receptor 5-HT₄ entra en contacto con una cantidad de antagonista de receptor 5-HT₄ de un compuesto de la invención. Los efectos de agonización del receptor 5-HT₄ luego son determinados usando procedimientos y equipamientos convencionales, tales como ensayos de unión de radioligando y ensayos funcionales. Los ensayos funcionales de este tipo incluyen cambios mediados por ligando en adenosín monofosfato cíclico intracelular (AMPc), cambios mediados por ligando en la actividad de la enzima adenilciclasa (que sintetiza AMPc), cambios mediados por ligando en la incorporación de análogos de guanosina trifosfato (GTP), tales como [³⁵S]GTPyS (guanosina 5'-O-(y-tio)trifosfato) o GTP-Eu, en membranas aisladas vía intercambio catalizado de receptores de análogos de GTP por análogos de GDP, cambios mediados por ligando en iones calcio libres intracelulares (medidos, por ejemplo, con un lector de placas de imágenes fluorométrico o FLIPR® de Molecular Devices, Inc.) y la medición de la activación de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK). Un compuesto de la invención puede agonizar o aumentar la activación de los receptores 5-HT₄ en cualquiera de los ensayos funcionales catalogados más arriba o ensayos de una naturaleza similar. Una cantidad de agonista de receptor 5-HT₄ de un compuesto de la invención normalmente variará de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 1000 nanomolares.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser usados como herramientas de investigación para descubrir nuevos agonistas de receptor 5-HT₄. Así, datos funcionales o vinculados al receptor 5-HT₄ para un compuesto de prueba o un grupo de compuestos de prueba pueden ser comparados con los datos funcionales o vinculados al receptor 5-HT₄ para un compuesto de la invención para identificar los compuestos de prueba que tienen actividad funcional o vinculante superior, si los hay. Esto puede implicar la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) y el análisis de los datos de prueba para identificar compuestos de prueba de interés.

Entre otras propiedades, se ha detectado que los compuestos de la invención son agonistas potentes del receptor 5-HT₄ y muestran selectividad sustancial para el subtipo de receptor 5-HT₄ sobre el subtipo de receptor 5-HT₃ en ensayos de unión de radioligando. Además, los compuestos de la invención de los cuales se ha hecho mención particular han demostrado propiedades farmacocinéticas superiores en un modelo de rata. Se prevé, así, que los compuestos de este tipo sean altamente biodisponibles después de la administración oral. Además, se ha demostrado que estos compuestos no muestran un nivel inaceptable de inhibición de la corriente de ion potasio en un modelo de pinzamiento de voltaje *in vitro* que usa células enteras aisladas que expresa el canal de potasio cardíaco hERG. El ensayo de pinzamiento de voltaje es un método preclínico aceptado de evaluación del potencial de los agentes farmacéuticos para cambiar el modelo de repolarización cardíaca, específicamente para causar la denominada prolongación de QT, que ha sido asociada a arritmia cardíaca. (Cavero *et al.*, Opinion on Pharmacotherapy, 2000, 1, 947-73, Fermini *et al.*, Nature Reviews Drug Discovery, 2003, 2, 439-447). Por consiguiente, se prevé que las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos de la invención posean un perfil cardíaco aceptable.

Las propiedades, al igual que la utilidad de los compuestos de la invención, pueden ser demostradas usando varios ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ensayos representativos son descritos con más detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Se ofrecen los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos para ilustrar la invención y no se debe interpretar de ninguna manera que los mismos limiten el ámbito de la invención. En los ejemplos de más abajo, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se indique de otro modo. Las abreviaturas no definidas a continuación tienen sus significados generalmente aceptados.

Boc = *terc*-butoxicarbonilo

10 (Boc)₂O = dicarbonato de di-*terc*-butilo

DCM = diclorometano

15 DMF = *N,N*-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

EtOAc = acetato de etilo

20 mCPBA = ácido m-cloroperbenzoico

MeCN = acetonitrilo

25 MTBE = metil *terc*-butil éter

PiBop = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio

30 R_f = factor de retención

RT = temperatura ambiente

TFA = ácido trifluoroacético

35 THF = tetrahidrofurano

35 Los reactivos (incluidas las aminas secundarias) y los solventes fueron comprados a proveedores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.) y usados sin purificación adicional. Las reacciones fueron conducidas bajo atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique de otro modo. El progreso de las mezclas de reacción fue vigilado por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía en fase líquida de alto rendimiento analítico (HPLC anal.), y espectrometría de masas, cuyos detalles se proporcionan más abajo y separadamente en ejemplos específicos de reacciones. Las mezclas de reacción fueron elaboradas como se describe específicamente en cada reacción; comúnmente éstas fueron purificadas por extracción y otros métodos de purificación tales como cristalización dependiente de temperatura y de solvente, y precipitación. Además, las mezclas de reacción fueron purificadas rutinariamente por HPLC preparatorio: se describe un protocolo general más abajo. La caracterización de productos reactivos fue realizada rutinariamente por masa y espectrometría ¹H-RMN. Para la medición de RMN, las muestras fueron disueltas en solvente deuterizado (CD₃OD, CDCl₃ o DMSO-d₆) y los espectros ¹H-RMN fueron adquiridos con un instrumento Varian Gemini 2000(300 MHz) bajo condiciones de observación estándar. La identificación espectrométrica de masa de compuestos fue realizada por un método de ionización por electrospray (IES) con un instrumento Perkin Elmer (PE SCIEX API 150 EX).

50 *Protocolo general para HPLC analítica*

Los compuestos brutos fueron disueltos en 50% MeCN/H₂O (con 0.1% TFA) a concentración 0,5-1,0 mg/ml y fueron analizados usando las siguientes condiciones:

55 Columna: Zorbax Bonus-RP (3.5 μ M de tamaño de partícula, 2.1 x 50 mm)

Nivel de flujo: 0.5 ml/min

Fases móviles: A = 90% MeCN/10% H₂O/0.1% TFA

60 B = 98% H₂O/2% MeCN/0.1% TFA

Gradiente: 10% A/90% B (0-0.5 min);

65 10% A/90% B to 50% A/50% B (lineal, 0.5-5 min)

Longitud de onda de detector: 214, 254 y 280 nm.

ES 2 327 142 T3

Las condiciones alternativas, cuando se usan, son indicadas explícitamente.

Protocolo general para purificación de HPLC preparatoria

5 Los compuestos brutos fueron disueltos en el 50% de ácido acético en agua a concentración 50-100 mg/ml, filtrados y fraccionados usando el siguiente procedimiento:

Columna: YMC Pack-Pro C 18 (50a x 20 mm; ID = 5 μ m)

10 Nivel de flujo: 40 mL/min

Fases móviles: A = 90% MeCN/10% H₂O/0.1% TFA

B = 98% H₂O/2% MeCN/0.1% TFA

15 15 Gradiente: 10% A/90% B a 50% A/50% B por 30 min (lineal)

Longitud de onda de detector: 214 nm.

20 Preparación de aminas secundarias

La preparación de aminas secundarias no disponibles comercialmente es ejemplificada por lo siguiente:

25 Tiomorfolina-1,1-dióxido fue obtenido a partir de tiomorfolina por protección de la amina secundaria a N-Boc tiomorfolina ((Boc)₂O, MeOH), oxidación a sulfona (mCPBA, CH₂Cl₂, 0°C) y desprotección del grupo N-Boc para proporcionar la amina libre (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂)). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄H₉NO₂S, 136.04; encontrados, 135.9.

30 Los derivados de N-sulfonilo de piperazina fueron preparados a partir de N-Boc piperazina reaccionando con cloruro de sulfonilo respectivo (iPr₂NEt, CH₂Cl₂, 0°C), y desprotegiendo el grupo N-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂)). 1-Metanosulfonil-piperazina: ¹H-RMN (CDCl₃; neutro): δ (ppm) 3.1 (t, 4H), 2.9 (t, 4H), 2.7 (s, 3H). 1-(Metilsulfonil)metanosulfonil-piperazina: ¹H-RMN (CD₃OD): δ (ppm) 2.90 (s, 3H), 3.02 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 4.61 (s, 2H). La metanosulfonilpiperazina también fue preparada reaccionando cloruro de metanosulfonilo con piperazina en exceso (>2 equivalentes) en agua.

35 35 Las formas de isómero quiral único o racémico de 3-acetilaminopirrolidina fueron preparadas mediante el tratamiento de N¹-Boc-3-aminopirrolidina (racemato, 3R o 3S) con cloruro de acetilo (iPr₂NEt, CH₂Cl₂, 0°C) y desprotegiendo el grupo N-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂)). 3-(Acetamido)pirrolidina: ¹H-RMN (DMSO-d₆; sal de TFA): δ (ppm) 4.2 (quin, 1H), 3.3-3.1 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.8 (br s, 4H).

40 40 3-((R)-2-Hidroxipropionamido)pirrolidina fue preparada después de amidificación de N¹-Boc-3-aminopirrolidina (ácido L-láctico, PyBOP, DMF, RT) y desprotección del grupo N-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂)). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₄N₂O₂, 159.11; encontrado, 159.0. ¹H-RMN (CD₃OD; sal de TFA): δ (ppm) 4.4 (quin, 1H), 4.1 (q, 1H), 3.5-3.4 (m, 2H), 3.3-3.2 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.3 (d, 3H).

45 45 Los derivados de N²-alcanosulfonilo de (3R)-aminopirrolidina fueron obtenidos mediante el tratamiento de N¹-Boc-(3R)-aminopirrolidina con cloruro de propionilsulfonilo o cloruro de ciclohexilmetililsulfonilo (i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 0°C) y desprotegiendo el grupo N-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂).

50 50 3-(N-Acetyl-N-metilamido)piperidina fue obtenida a partir de *t*-butil éster del ácido 3-amino-piperidina-1-carboxílico protegido con N³-Cbz (De Costa, B., *et al. J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4334-43) después de cuatro fases sintéticas: i) Mel, n-BuLi, THF, -78°C to rt; ii) H₂ (1 atm), 10% Pd/C, EtOH; iii) AcCl, i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂; iv) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₈H₁₆N₂O: 157.13; encontrado, 157.2. ¹H-RMN (CD₃OD; sal de TFA): δ (ppm) 4.6 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.8 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 4H).

55 55 3-(N-Acetyl-amido)piperidina fue obtenida a partir de *terc*-butil éster ácido 3-amino-piperidina-1-carboxílico después de N-acetilación y desprotección del grupo N-Boc: i) AcCl, i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂; ii) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. ¹H-RMN (CD₃OD; sal de TFA): δ (ppm) 3.9 (m, 1H), 3.3 (dd, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.9 (dt, 1H), 2.75 (dt, 1H), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 1.8-1.4 (m, 2H).

60 60 Los derivados de N³-alcanosulfonilo de 3-aminopiperidina fueron sintetizados reaccionando las formas racémicas o quirales de *terc*-butil éster del ácido 3-amino-piperidina-1-carboxílico con el cloruro de alcanosulfonilo respectivo (i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂) y desprotegiendo el grupo N-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂)). (3S)-3-(etanosulfonilamido)piperidina: ¹H-RMN (CD₃OD): δ (ppm) 1.29 (t, 3H, J₁ = 7.4 Hz), 1.50-1.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.05 (q, 2H, J₁ = 7.4 Hz), 3.27 (m, 2H), 3.40 (d de d(br), 1H), 3.52 (m, 1H). 3S-Metilsulfonilinetanosulfonilamido-piperidina: ¹H-RMN (CD₃OD): δ (ppm) 2.13-2.30 (m, 2H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.30 (br d, 1H), 3.74 (m, 1H).

ES 2 327 142 T3

3-(Metilamino)-1-acetilpirrolidina fue obtenida a partir de 3-(metilamino)-1-benzilpirrolidina (TCI America) después de cuatro fases: i) (Boc)₂O, MeOH, rt; ii) H₂ (1 atm), 10% Pd/C, EtOH; iii) AcCl, i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂; iv) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₄N₂O: 143,12; encontrado, 143,0.

5 3-(Metilamino)-1-(metanesulfonil)pirrolidina fue obtenida a partir de 3-(metilamino)-1-bencilpirrolidina después de cuatro fases: i) (Boc)₂O, MeOH, rt; ii) H₂ (1 atm), 10% Pd/C, EtOH; iii) CH₃SO₂Cl, i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂; iv) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₆H₁₄N₂O₂S: 179,08; encontrado, 179,2. 3R-Metilamino-1-(metanosulfonil)pirrolidina fue preparada de una manera similar a (3R)-(metilamino)-1-bencilpirrolidina.

10 Los derivados de tetrahidro-3-tiofenamina-1,1-dióxido fueron preparados siguiendo el protocolo de Loev, B. J. Org. Chem. 1961, 26, 4394-9 reaccionando 3-sulfoleno con una amina primaria requerida en metanol (Cat. KOH, rt). N-Metil-3-tetrahidrotiofenamina-1,1-dióxido (sal de TFA): ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.4 (br s, 2H), 4.0-3.8 (quin, 1H), 3.6-3.5 (dd, 1H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.1 (m, 1H). N-2-(1-hidroxi)etil-3-tetrahidrotiofenamina-1,1-dióxido: (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₆H₁₃NO₃S: 180,07; encontrado, 180,2.

15 N-Metil-tetrahidro-2H-tiopiran-4-amina-1,1-dióxido fue obtenido a partir de tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona: i) MeNH₂, NaBH₄; ii) (Boc)₂O, MeOH; iii) mCPBA, CH₂Cl₂, 0°C; iv) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₆H₁₃NO₂S 164,07; encontrado, 164,9. ¹H-RMN (CD₃OD; sal de TFA): δ (ppm) 3.4-3.1 (m, 5H), 2.7 (s, 3H), 2.4 (br d, 2H), 2.1 (br m, 2H).

20 1-Acetyl-3-(metilamino)piperidina fue obtenida a partir de 3-metilamino-piperidina protegida con N³-Cbz: i) AcCl, i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂; ii) H₂ (1 atm), 10% Pd/C, EtOH. ¹H-RMN (CD₃OD): δ (ppm) 4.0 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.4-3.2 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 1.8-1.6 (m, 4H).

25 1-(Metanosulfonil)-3-(metilamino)piperidina fue obtenida a partir de 3-metilamino-piperidina protegida con N³-Cbz: i) CH₃SO₂Cl, i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂; ii) H₂ (1 atm), 10% Pd/C, EtOH. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₆N₂O₂S 193,10; encontrado, 193,0. ¹H-RMN (DMSO-d₆; sal de TFA): δ (ppm) 3.4 (dd, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.6-1.4 (m, 2H).

30 Los N-derivados de piperazina tales como 1-(metoxicarbonil)piperazina, 1-(dimetilaminocarbonil) piperazina y 1-(dimetilaminosulfonil)piperazina fueron preparados reaccionando piperazina con metilcloroformato, dimetilamino-cloroformato o dimetilaminosulfamoil cloruro, respectivamente.

1-Metilamino-2-metilsulfoniletano fue obtenido al reaccionar metilamina con metil vinil sulfona en metanol.

35 N-[2-(2-metoxietilamino)etil], N-metil-metanosulfonamida fue sintetizada partiendo de etanodiamina de *N*-Boc protegida parcialmente por la siguiente secuencia de reacción de cuatro fases: i) metilsulfonilo, cloruro de trietilamina; ii) MeI, Cs₂CO₃; iii) NaH, 1-bromo-2-metoxietano; iv) CF₃CO₂H.

40 Metil 4-piperidinilcarbamato fue obtenido a partir de la reacción de 4-aminopiperidina protegida con N¹-Boc con metilcloroformato seguido de la desprotección del grupo *N*-Boc.

45 4-Piperidinol-dimetilcarbamato y N-dimetil-N'-(3-piperidinil)urea fueron preparados reaccionando dimetilcarbamilo cloruro con 4-piperidinol protegido con *N*-Boc o N¹-Boc-3-aminopiperidina, respectivamente.

3-(Metilamino)-1-(dimetilaminosulfonil)pirrolidina se obtuvo al reaccionar 3-(*N*-metil-*N*-Boc-amino)pirrolidina con dimetilsulfamoil cloruro.

50 2-(3-Pirrolidinil)isotiazolidina-1,1-dióxido fue sintetizado mediante el tratamiento de 3-aminopirrolidina protegida con N¹-Boc con cloruro de 3-cloropropilsulfonilo en presencia de trietilamina, seguido de desprotección del grupo Boc por tratamiento con ácido trifluoroacético.

Preparación 1

55 *terc*-butil éster del ácido (1*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

a. *Preparación de 8-bencil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-ona*

60 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (30 ml) a una solución 5 heterogénea de 2,5-dimetoxi tetrahidrofurano (82,2 g, 0,622 mol) en agua (170 ml) al tiempo que se removía. En un matraz enfriado separado a 0°C (baño de hielo), se añadió ácido clorhídrico concentrado (92 ml) lentamente a una solución de bencil amina (100 g, 0,933 mol) en agua (350 ml). Se removió la solución de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano durante 20 min. aproximadamente, se diluyó con agua (250 ml) y luego se añadió la solución de bencil amina, seguida de la adición de una solución de ácido 1,3-acetonedicarboxílico (100 g, 0,684 mol) en agua (400 ml) y luego la adición de hidrógeno fosfato de sodio (44 g, 0,31 mol) en agua (200 ml). El pH fue ajustado de pH 1 a pH ~ 4.5 usando el 40% de NaOH. La solución turbia y amarillenta resultante fue agitada durante toda la noche. La solución luego fue acidificada a pH 3 desde pH 7.5 usando el 50% de ácido clorhídrico, calentada a 85°C y agitada durante 2 horas. La solución fue enfriada a temperatura ambiente,

basificada a pH 12 usando el 40% de NaOH y extraída con DCM (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas bajo presión reducida para producir el título bruto intermedio como un aceite marrón viscoso (52 g).

5 A una solución del producto bruto intermedio en metanol (1000 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (74.6 g, 0.342 mol) a 0°C. Se dejó que la solución se entibiera a temperatura ambiente y fue removida durante toda la noche. El metanol fue eliminado bajo presión reducida y el aceite resultante fue disuelto en diclorometano (1000 ml). El producto intermedio fue extraído en 1 M H_3PO_4 (1000 ml) y lavado con diclorometano (3 x 250 ml). La capa acuosa fue basificada a pH 12 usando NaOH acuoso y fue extraída con diclorometano (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas bajo presión reducida para producir el producto intermedio del título como un aceite marrón claro viscoso. 1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) 7.5-7.2 (m, 5H, C_6H_5), 3.7 (s, 2H, CH_2Ph), 3.45 (amplio s, 2H, $CH-NBn$), 2.7-2.6 (dd, 2H, CH_2CO), 2.2-2.1 (dd, 2H, CH_2CO), 2.1-2.0 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.6 (m, 2H, CH_2CH_2). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{17}NO$ 216.14; encontrado, 216.0.

15 b. *Preparación de *terc*-butil éster del ácido 3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico*

A una solución de 8-bencil-8-azabiciclo[3.2.1]octano-3-ona (75 g, 0.348 mol) en EtOAc (300 ml) se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (83.6 g, 0.383 mol, 1.1 eq) en EtOAc (300 ml). La solución y enjuague resultantes (100 ml EtOAc) fueron añadidos a un vaso de hidrogenación de Parr de 1 L con 23 g de hidróxido de paladio (20% en peso de Pd, base seca, en carbono, ~50% húmedo con agua; p. ej. catalizador de Pearlman) bajo una corriente de nitrógeno. El recipiente de reacción fue desgasificado (alternando vacío y N_2 cinco veces) y presurizado a 60 psi de gas H_2 . La solución de reacción fue agitada durante dos días y recargada con H_2 según fuera necesario para mantener la presión de H_2 a 60 psi hasta que la reacción estuviera completa según el control por cromatografía en capa fina de sílice. La solución negra luego fue filtrada a través de una almohadilla de Celite® y concentrada bajo presión reducida para producir el producto intermedio del título de forma cuantitativa como un aceite viscoso amarillo a naranja. Fue usada en la siguiente fase sin tratamiento adicional. 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) 4.5 (amplio, 2H, $CH-NBoc$), 2.7 (amplio, 2H, CH_2CO), 2.4-2.3 (dd, 2H, CH_2CH_2), 2.1 (amplio m, 2H, CH_2CO), 1.7-1.6 (dd, 2H, CH_2CH_2), 1.5 (s, 9H, $(CH_3)_3COCON$).

30 c. *Preparación de *terc*-butil éster del ácido (1*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico*

A una solución del producto de la fase precedente (75.4 g, 0.335 mol) en metanol (1 L) se añadió formato de amonio (422.5 g, 6.7 mol), agua (115 ml) y 65 g de paladio en carbón activado (10% en base seca, ~50% húmedo con agua; tipo Degussa E101 NEAN) bajo una corriente de N_2 mientras se agitaba por medio de agitador mecánico. 35 Después de 24 y 48 horas, se añadieron partes adicionales de formato de amonio (132 g, 2.1 mol) cada vez. Una vez que cesó la progresión de la reacción, según el control de HPLC analítica, Celite® (>500 g) fue añadido y la suspensión gruesa resultante fue filtrada y luego el sólido recogido fue enjuagado con metanol (~500 ml). Los filtrados fueron combinados y concentrados bajo presión reducida hasta que todo el metanol fuera eliminado. La solución bifásica turbia resultante luego fue diluida con 1M de ácido fosfórico a un volumen final de ~1.5 a 2.0 L a pH 2 y lavada 40 con diclorometano (3 x 700 ml). La capa acuosa fue basificada a pH 12 usando el 40% de NaOH ac. y extraída con diclorometano (3 x 700 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas por evaporación giratoria, luego al vacío alto dejando 52 g (70%) del producto intermedio del título, comúnmente N-Boc-*endo*-3-aminotropano, como un sólido de blanco a amarillento. La proporción de isómero de endo a exo amina del producto fue >99 basado en análisis 1H -RMN (>96% de pureza por HPLC analítica). 1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) 4.2-4.0 (amplio d, 2H, $CHNBoc$), 3.25 (t, 1H, $CHNH_2$), 2.1-2.05 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 1.4 (s, 9H, $(CH_3)_3OCON$), 45 1.2-1.1 (amplio, 2H). (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{12}H_{22}N_2O_2$ 227.18; encontrado, 227.2. HPLC analítica (método isocrático; 2:98 (A:B) a 90:10 (A:B) durante 5 min): tiempo de retención = 3.68 min.

50 Preparación 2

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

Primero, la acetona (228.2 ml, 3.11 mol) fue añadida a una suspensión agitada de 2-aminofenilmetanol (255.2 g, 55 2.07 mol) y ácido acético (3.56 ml, 62 mmol) en agua (2 L) a temperatura ambiente. Después de 4 hs, la suspensión fue enfriada a 0°C y agitada durante 2.5 hs. adicionales y luego fue filtrada. El sólido fue recogido y lavado con agua y el sólido mojado fue enfriado y secado por liofilización para producir 2,2-dimetil-1,4-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazina (332.2 g, 98%) como un sólido blanco mate. 1H RMN ($CDCl_3$; 300MHz): 1.48 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 4.00 (bs, 1H, NH) 4.86 (s, 2H, CH_2), 6.66 (d, 1H, ArH), 6.81 (t, 1H, ArH), 6.96 (d, 1H, ArH), 7.10 (t, 1H, ArH).

60 Una solución de 2,2-dimetil-1,4-dihidro-2H-benzo[1,3]oxazina (125 g, 0.77 mol) en THF (1 L) fue filtrada a través de un embudo de centelleo y luego fue añadida gota a gota por medio de un embudo de adición, durante un periodo de 2.5 hs, a una solución agitada de 1,0 M de $LiAlH_4$ en THE (800 ml) a 0°C. La reacción fue templada por adición lenta a porciones de $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (110 g), durante un periodo de 1.5 hs. a 0°C. La mezcla reactiva fue agitada durante toda la noche, fue filtrada y las sales sólidas fueron lavadas íntegramente con THE. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para producir 2-isopropilaminofeniletanol (120 g, 95%) como un aceite amarillo. 1H RMN ($CDCl_3$; 300MHz): 1.24 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$), 3.15 (bs, 1H, OH), 3.61 (sept, 1H, $CH(CH_3)_2$), 4.57 (s, 2H, CH_2), 6.59 (t, 1H, ArH), 6.65 (d, 1H, ArH), 6.99 (d, 1H, ArH), 7.15 (t, 1H, ArH).

El dióxido de manganeso (sus % 182.6 g, 1.79 mol) fue añadido a una solución agitada de 2-isopropilaminofenilmetanol (118 g, 0.71 mol) en tolueno (800 ml) y la mezcla reactiva fue calentada a 117°C durante 4 hs. La mezcla reactiva se dejó enfriar a temperatura ambiente durante toda la noche y luego fue filtrada a través de una almohadilla de Celite que fue eluida con tolueno. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para producir 2-isopropilaminobenzaldehido (105 g, 90%) como un aceite naranja. ^1H RMN (CDCl_3 ; 300MHz): 1.28 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.76 (sept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.65 (t, 1H, ArH), 6.69 (d, 1H, ArH), 7.37 (d, 1H, ArH), 7.44 (t, 1H, ArH), 9.79 (s, 1H, CHO).

2,2-Dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona, comúnmente ácido de Meldrum, (166.9 g, 1.16 mol) fue añadido a una solución agitada de 2-isopropilaminobenzaldehido (105 g, 0.64 mol), ácido acético (73.6 ml, 1.29 mol) y etilenodiamina (43.0 ml, 0.64 mol) en metanol (1 L) a 0°C. La mezcla reactiva fue agitada durante 1 h. a 0°C y luego la temperatura ambiente durante toda la noche. La suspensión resultante fue filtrada y el sólido fue lavado con metanol y recogido para producir el producto intermedio del título, ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (146 g, 98%) como un sólido blanco mate. ^1H RMN (CDCl_3 ; 300MHz): 1.72 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.50 (bs, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.44 (t, 1H, ArH), 7.75-7.77 (m, 2H, ArH), 7.82 (d, 1H, ArH), 8.89 (s, 1H, CH).

15

Preparación 3

((1S,3R,5R)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

20

a. *Preparación de terc-butil éster del ácido (1S,3R,5R)-3-[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico*

El cloruro de tionilo (36.6 ml, 0.52 mol) fue añadido a una suspensión agitada de ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (80 g, 0.35 mol) en tolueno (600 ml) a 85°C y la mezcla reactiva luego fue calentada a 95°C durante 2 hs. La mezcla reactiva fue enfriada a temperatura ambiente y luego fue añadida durante 25 min a una solución bifásica enérgicamente agitada de *terc*-butil éster del ácido (1S,3R,5R)-3-amino-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (78.2 g, 0.35 mol) e hidróxido sódico (69.2 g, 1.73 mol) en tolueno/agua (1:1) (1 L) a °C. Después de 1 h., se permitió que las capas se separaran y la fase orgánica se concentrara bajo presión reducida. La fase acuosa fue lavada con EtOAc (1 L) y luego (500 ml) y las capas orgánicas combinadas fueron usadas para disolver el residuo orgánico concentrado. Esta solución fue lavada con 1M de H_3PO_4 (500 ml), NaHCO_3 ac. sat. (500 ml) y solución salina (500 ml), seca sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida para producir el producto intermedio del título (127.9 g, aprox. 84%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (CDCl_3): 1.47 (s, 9H), 1.67 (d, 6H), 1.78-1.84 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 6H), 4.20-4.39 (m, 3H), 5.65 (bs, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 8.83 (s, 1H), 10.63 (d, 1H).

35

b. *Preparación de ((1S,3R,5R)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il) amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico*

Se añadió TFA (300 ml) a una solución agitada del producto de la fase precedente (127.9 g) en CH_2Cl_2 (600 ml) a 0°C. La mezcla reactiva fue entibiada a temperatura ambiente y agitada durante 1 h y luego fue concentrada bajo presión reducida. El residuo oleaginoso marrón luego fue vertido en una solución agitada enérgicamente de éter (3 L) y se formó un precipitado sólido inmediatamente. La suspensión fue agitada durante toda la noche y luego el sólido fue recogido por filtración y lavado con éter para producir el producto intermedio del título como su sal de ácido trifluoroacético (131.7 g, 86% por dos fases) como un sólido ligeramente amarillo. ^1H RMN (CDCl_3): 1.68 (d, 6H), 2.10 (d, 2H), 2.33-2.39 (m, 4H), 2.44-2.61 (m, 2H), 4.08 (bs, 2H), 4.41 (m, 1H), 5.57 (bs, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.38 (bd, 2H), 10.78 (d, 1H).

50

Preparación 4

3-hidroxi-3'-{(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-il)carbonil}amino}espiro[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabiciclo[3.2.1]octano

Se añadió 2-bromometiloxirano (10.72 ml, 129.5 mmol) a una solución agitada de ((1S,3R,5R)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico de sal de ácido trifluoroacético (14.65 g, 43.2 mmol) en etanol (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue agitada durante 36 h, tiempo en el cual se formó un precipitado sólido. El sólido fue recogido por filtración y lavado con etanol (70 ml) para producir el producto intermedio del título como la sal de bromuro (8.4 g). (m/z): [M]⁺ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$ 396.23; encontrado, 396.5. Tiempo de retención HPLC anal.: 2-50% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ durante 5 min) = 4.13 min.

60

Preparación 5

3-metoxi-3'-{[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-il)carbonil]amino}espiro[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabiciclo[3.2.1]octano

Se añadió potasio-*terc*-butóxido (1.63 g, 14.5 mmol) a una suspensión agitada de bromuro de 3-hidroxi-3'-{[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-il)carbonil]amino}espiro-[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabiciclo[3.2.1]octa-

no (3,45 g, 7,25 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 min, se añadió yoduro de metilo (0,477 ml, 7,61 mmol) a la mezcla reactiva. Después de 30 min, se añadió agua (2 ml) para templar la reacción y la mezcla reactiva concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en un volumen mínimo de ácido acético/agua (1:1) y purificado por HPLC preparatoria para producir el producto intermedio del título como una sal de ácido trifluoroacético (2,1 g). (m/z): [M]⁺ calculado para C₂₄H₃₂N₃O₃, 410,24; encontrado 410,5. Tiempo de retención HPLC anal.: 2-50% MeCN/H₂O durante 5 min) = 4,36 min.

Preparación 6

10 *3-(metilaminocarboniloxi)-3'-{[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-il-carbonil]amino}espiro[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabiciclo[3,2,1]octano]*

15 Se añadió isocianato de metilo disuelto en 2,0 ml de DMF (125 mg/ml, 4,2 mmol) a una solución de 3-hidroxi-3'-{[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-il-carbonil]amino}espiro[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabiciclo[3,2,1]octano] (2,0 g, 4,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,73 ml, 4,2 mmol) en DMF (40 ml). Se añadió una cantidad catalítica de *terc*-butóxido de potasio (1% en peso) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 hs. Se añadió un 4,2 mmol adicional de isocianato de metilo y N,N-diisopropiletilamina y la reacción se completó después de agitar durante 16 hs adicionales. La mezcla reactiva fue concentrada al vacío y el sólido resultante fue usado como un producto bruto (2,1 g). (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₃N₄O₄, 453,25; encontrado 453,2. Tiempo de retención HPLC anal.: 10-70% MeCN/H₂O durante 6 min) = 2,38 min. ¹H RMN (CD₃OD): δ (ppm) 1,62 (d, 6H), 2,16 (m, 2H), 2,00 (br d, 3H), 2,40-2,57 (m, 6H), 4,09 (br s, 1H), 4,17 (br s, 1H), 4,26 (q, 1H), 4,53 (br s, 1H); 5,22 (br s, 1H), 7,00 (br m, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 10,90 (d, 1H).

Ejemplo 1

30 *Síntesis de ((1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico*

35 Se añadió sal de piperazina de N-metilsulfonamida/ácido trifluoroacético (1,23 g, 4,41 mmol) a una solución agitada de ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico ((1S,3R,5R)-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il)amida/sal de ácido trifluoroacético (2,00 g, 4,41 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,46 ml, 19,85 mmol) en metanol (50 ml). 1,3-Dibromopropanol (0,45 ml, 4,41 mmol) fue posteriormente añadido y la mezcla reactiva fue calentada a 75°C durante 16 h, punto en el cual se añadió otra cantidad de piperazina sulfonamida/TFA (798 mg, 2,87 mmol) y 1,3 dibromopropanol (0,29 ml, 2,87 mmol) y la mezcla reactiva fue calentada a 75°C durante otras 2 h. La mezcla reactiva fue concentrada al vacío, diluida con el 50% de ácido acético acuoso (8 ml) y purificada por HPLC preparatoria (5-32% de gradiente) para proveer el compuesto del título (770 mg) como un sólido blanco. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₁N₅O₅S 560,29; encontrado, 560,2. Tiempo de retención HPLC anal.: 2-40% MeCN/H₂O durante 6 min) = 4,05 min. ¹H-RMN (CD₃OD): δ (ppm) 1,62 (d, 6H), 2,16 (m, 2H), 2,40-2,57 (m, 6H), 2,89 (s, 3H), 3,16 (m, 4H), 3,38 (br s, 4H), 3,51 (br s, 4H), 4,09 (br s, 1H), 4,17 (br s, 1H), 4,26 (q, 1H), 4,53 (br s, 1H), 5,45 (br s, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 11,00 (d, 1H).

Ejemplo 2

45 *Síntesis de ((1S,3R,SR)-8-[2-hidroxi-3-[4-(propano-2-sulfonil)piperazina-1-il]-propil]-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico*

50 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con la sustitución de piperazina N-isopropilsulfonamida por piperazina N-metilsulfonamida, se preparó el compuesto de título. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₅N₅O₅S, 588,32; encontrado 588,4. Tiempo de retención HPLC anal.: 5-75% MeCN/H₂O durante 6 min) = 2,16 min. ¹H RMN (CD₃OD): δ (ppm) 1,22 (d, 6H), 1,62 (d, 6H), 2,16 (m, 2H), 2,40-2,57 (m, 6H), 3,08 (m, 2H), 3,38 (br s, 4H), 3,51 (br s, 4H), 4,09 (br s, 1H), 4,17 (br s, 1H), 4,26 (q, 1H), 4,41 (br s, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,80 (m, 2H).

Ejemplo 3

55 *Síntesis alternativa de ((1S,3R,5R)-8-[2-hidroxi-3-[4-(propano-2-sulfonil)piperazina-1-il]propil]-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico*

60 La sal de ácido piperazina N-isopropilsulfonamida trifluoroacético (128 mg, 0,42 mmol) fue disuelta en una solución de 3-hidroxi-3'-{[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-il-carbonil]amino}espiro[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabiciclo[3,2,1]octano] (100 mg, 0,21 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,63 mmol) en etanol (10 ml). 65 La mezcla reactiva fue agitada en un bloque de calentamiento a 100°C durante 3 h. Luego fue concentrada al vacío, diluida con el 50% de ácido acético acuoso (7,5 ml) y purificada por HPLC preparatoria (2-40% de gradiente) para proveer el compuesto de base (93 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 4

Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[3-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-2-hidroxipropil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 con la sustitución de tiomorfolina-1,1-dióxido por piperazina N-isopropilsulfonamida, se preparó el compuesto de base. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₈N₄O₅S, 531.27; encontrado 531.3. Tiempo de retención HPLC anal.: 2-50% MeCN/H₂O durante 6 min) = 3,60 min.

10

Ejemplo 5

Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxipropil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

15

N-Acetilpiperazina (0,16 mmol) fue disuelta en una solución de 3-metoxi-3'-{[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-il-carbonil]amino}espiro[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-azabiciclo[3.2.1]octano] (42 mg, 0,08 mmol) y *N,N*-diisopropiltilamina (0,056 ml, 0,32 mmol) en etanol (1 ml). La mezcla reactiva fue agitada en un bloque de calentamiento a 80°C durante 16 h. La mezcla reactiva fue concentrada al vacío, diluida con el 50% de ácido acético acuoso

20

20 y purificada por HPLC preparatoria (5-32% de gradiente) para obtener el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₃N₅O₄, 538.34; encontrado, 538.4. Tiempo de retención HPLC anal.: 5-65% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2.12 min.

25

Ejemplo 6

Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[3-(4-metanosulfonilmetanosulfonilpiperazin-1-il)-2-metoxipropil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

30

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 con la sustitución de piperazina *N*-(1-metilsulfonil)metanosulfonamida por *N*-Acetilpiperazina, se preparó el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₅N₅O₇S₂, 652.29; encontrado, 652.2. Tiempo de retención HPLC anal.: 5-65% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2,31 min.

35

Ejemplo 7

Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[3-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-2-metoxipropil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

40

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 con la sustitución de tiomorfolina-1,1-dióxido por *N*-acetilpiperazina, se preparó el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₄₀N₄O₅S, 545.28; encontrado 545.2. Tiempo de retención HPLC anal.: 5-65% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2,53 min.

45

Ejemplo 8

Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[{(S)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-propil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

50

a. *Preparación de (S)-1-cloro-3-(4-metilsulfonil-1-piperazinil)-2-propanol*

Se añadió (S)-Epiclorohidrina (48.0 ml, 0,612 mol) a una solución agitada de piperazina *N*-metilsulfonamida (87.3 g, 0,532 mol) en etanol (1.33 L) a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue agitada durante 18 hs y el precipitado sólido blanco que se formó fue recogido por filtración y lavado con etanol para proveer (S)-1-cloro-3-(4-metilsulfonil-1-piperazinil)-2-propanol (107,76 g) como un sólido blanco que fue usado sin purificación adicional. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₈H₁₇ClN₂O₃S, 257.07; encontrado, 257.2. ¹H-RMN (DMSO): δ (ppm) 2.37 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.50-2.58 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 3.55 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.84 (m, 1H), 5.09 (d, 1H).

60

b. *Preparación de (S)-1-metilsulfonil-4-(oxiranilmetil)piperazina*

Se añadió hidróxido sódico (22.15 g, 0,534 mol) a una solución agitada enérgicamente del producto de la fase precedente (118,13 g, 0,461 mol) en 80% de THF en agua (1500 ml) a 0°C. La mezcla reactiva fue agitada durante 90 min y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue concentrada al vacío y diluida con diclorometano (1500 ml) y lavada con una mezcla de la capa acuosa previamente separada y 1M de NaOH (500 ml). La capa orgánica fue lavada nuevamente con 1M de NaOH (500 ml) y solución salina (500 ml), secada (MgSO₄), filtrada y concentrada al vacío para producir el producto intermedio del título (90.8 g) como un sólido cristalino blanco. El producto fue recristalizado de mezcla caliente 1:1 de EtOAc y hexano (800 ml) para producir 43.33 g de epóxido puro. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado

para $C_8H_{16}N_2O_3S$, 221.10; encontrado 221.3. 1H -RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 2.22 (dd, 1H), 2.45-2.60 (m, 5H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.11 (m, 4H).

5 c. Síntesis de $\{(1S,3R,5R)-8-[(S)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

10 Se añadió una suspensión de (S)-1-metilsulfonil-4-(oxiranilmetil)piperazina (69.4 g, 0.316 mol) en etanol (980 ml) a ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico $\{(1S,3R,5R)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il\}$ amida (100 g, 0,295 mol) y la mezcla reactiva fue calentada a 80°C durante 18.5 h. La mezcla reactiva fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada al vacío. El sólido espumoso fue suspendido en una mezcla de acetonitrilo y agua (860 ml/940 ml), calentado y sometido a un baño de ultrasonidos hasta que se volvió homogéneo. La solución fue filtrada mientras estaba caliente y se dejó que el filtrado se enfriara a 5°C. Los cristales fueron formados y recogidos por filtración para producir el compuesto del título (122 g) como un sólido cristalino blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $C_{28}H_{41}N_5O_5S$, 560.29; obtenido 560.5. Tiempo de retención HPLC anal.: 2-40% MeCN/H₂O durante 6 min) = 4.05 min. 1H -RMN (CD₃OD, 400MHz): δ (ppm) 1.68 (d, 6H, CH(CH₃)₂), 1.73-1.76 (br d, 2H), 2.10 (br s, 4H, 2 x CHCH₂), 2.28 (m, 2H) 2.36 (dd, 1H), 2.42 (dd, 1H), 2.47-2.53 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.85 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.24 (t, 4H, 2 x CH₂SO₂CH₃), 3.29 (br s, 1H, CHN), 3.36 (br s, 1H, CHN), 3.86 (m, 1H, CHNH), 4.19 (t, 1H, CHOH), 5.50 (br s, 1H, CH(CH₃)₂), 7.34 (t, 1H, ArH) 7.72 (m, 1H, ArH), 7.83 (m, 2H, 2 x ArH), 8.76 (s, 1H, C=CH). ^{13}C -RMN (CD₃OD, 100MHz): δ (ppm) 19.8 (c, CH(CH₃)₂), 26.7, 26.8 (dos t), 34.3 (q, SO₂CH₃), 37.2 (t), 42.5 (d), 46.9 (t), 54.3 (t), 58.3 (t), 60.2, 60.9 (dos d), 63.6 (t), 68.5 (d), 116.5 (d, CH(CH₃)₂), 121.7, 122.4 (dos s), 124.1, 132.4, 133.9 (tres d), 141.4 (s), 144.7 (d), 164.0, 164.4 (dos s, 2 x C=O).

25 Ejemplo 9

Síntesis de $\{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-propil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

30 a. Preparación de (R)-1-cloro-3-(4-metilsulfonil-1-piperazinil)-2-propanol

35 Se añadió (R)-epiclorohidrina (3,10 ml, 39,5 mmol) a una solución agitada de ácido sulfonamida piperazina trifluoroacético (10.0 g, 35.9 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (6.26 ml, 35.9 mmol) en etanol (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue agitada durante 18 hs y se añadió otra cantidad de (R)-epiclorohidrina (0.28 ml, 3.6 mmol) y se agitó durante 3 hs más. La mezcla reactiva fue concentrada al vacío y el sólido blanco fue suspendido en etanol (150 ml) y agitado durante 2 días. El sólido fue recogido por filtración y lavado con etanol frío para producir (R)-1-cloro-3-(4-metilsulfonil-1-piperazinil)-2-propanol (5.69 g) como un sólido blanco que fue usado sin purificación adicional. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $C_8H_{17}ClN_2O_3S$, 257.07; encontrado 257.2. 1H -RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 2.37 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.50-2.58 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 3.55 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.84 (m, 1H), 5.09 (d, 1H).

45 b. Preparación de (R)-1-metilsulfonil-4-(oxiranilmetil)piperazina

45 Se añadió hidróxido sódico (1.07 g, 26.7 mmol) a una solución enérgicamente agitada del producto de la fase precedente (5.69 g, 22.2 mmol) en una mezcla del 80% de THE en agua (180 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 35 min, concentrada al vacío hasta aproximadamente 50 ml por volumen y diluida con cloroformo (200 ml) y lavada con 1M de NaOH (2 x 70 ml) y solución salina (70 ml). La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada al vacío para producir el producto intermedio del título (4,35 g) como un sólido cristalino blanco. El producto fue recristalizado de EtOAc/hexano (1:1. 800 ml) caliente para producir epóxido puro (2,62 g). (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $C_8H_{16}N_2O_3S$, 221.10; encontrado, 221.3. 1H -RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 2.22 (dd, 1H), 2.45-2.60 (m, 5H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.11 (m, 4H).

55 c. Síntesis de $\{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

60 Se añadió $\{(1S,3R,5R)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (1,49 g, 4,38 mmol) a una solución agitada de (R)-1-metilsulfonil-4-(oxiranilmetil)piperazina (964 mg, 4,38 mmol) en tolueno (20 ml) y la mezcla reactiva fue calentada a 98°C durante 15 hs. La mezcla reactiva fue enfriada a temperatura ambiente, concentrada al vacío, diluida con el 50% de ácido acético acuoso (12 ml) y purificada por HPLC preparatoria (5-30% de gradiente) para proveer el compuesto del título (492 mg) como un sólido blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para $C_{28}H_{41}N_5O_5S$, 560.29; encontrado, 560.2. Tiempo de retención HPLC anal.: 2-40% MeCN/H₂O durante 6 min) = 4.05 min. 1H -RMN (CD₃OD): δ (ppm) 1.62 (d, 6H), 2.16 (m, 2H), 2.40-2.57 (m, 6H), 2.89 (s, 3H), 3.16 (m, 4H), 3.38 (br s, 4H), 3.51 (br s, 4H), 4.09 (br s, 1H), 4.17 (br s, 1H), 4.26 (q, 1H), 4.53 (br s, 1H), 5.45 (br s, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 11.00 (d, 1H).

Ejemplo 10

Síntesis de 2- $\{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabiciclo-[3,2,1]oct-8-il\}-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)etil éster de ácido metil-carbámico$

5 Se añadió sal de ácido trifluoroacético piperazina N-metilsulfonamida (0,20 mmol) a una solución de 3 (metila-minocarboniloxi)-3'-{[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il-carbonil]amino}espiro[azetidina-1,8'-(1S,3R,5R)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano] (45.4 mg, 0.10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.087 ml, 0.50 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla reactiva fue agitada en un bloque de calentamiento a 85°C durante 16 hs. La mezcla reactiva fue concentrada 10 al vacío, diluida con 50% de ácido acético acuoso (1.5 ml) y purificada por HPLC preparatoria (2-50% de gradiente) para obtener el compuesto del título (24 mg) como un sólido blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₄N₆O₆S, 617.31; encontrado 617.2. Tiempo de retención HPLC anal.: 2-50% MeCN/H₂O durante 6 min) = 3,82 min.

15 Ejemplo 11

Síntesis de 1-(4-dimetilcarbamoil-piperazin-1-ilmetil)-2- $\{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-3-carbonil)amino]-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il\}etil éster de ácido metil-cárbamico$

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 10 con la sustitución de 1-(dimetilcarbamoil)piperazina por piperazina N-metilsulfonamida, se preparó el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₄₇N₇O₅, 610.37; encontrado 610.4. Tiempo de retención HPLC anal.: 2-65% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2,67 min.

25 Ejemplo 12

Síntesis de 1-[3-(acetilmethylamino)-pirrolidin-1-ilmetil]-2- $\{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il\}etil éster de ácido metil-carbámico$

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 10 con la sustitución de 3-(N-acetil-N-methylamino)pirrolidina por piperazina N-metilsulfonamida, se preparó el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₄₆N₆O₅, 595.36; encontrado 595.4. Tiempo de retención HPLC anal.: 5-65% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2,63 min.

35 Ejemplo 13

Síntesis de 1-(4-acetilpiperazin-1-ilmetil)2- $\{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il\}etil éster de ácido metil-carbámico$

40 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 10 con la sustitución de *N*-acetilpiperazina por piperazina N-metilsulfonamida, se preparó el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₄₄N₆O₅, 581.35; encontrado 581.2. Tiempo de retención HPLC anal.: 5-65% MeCN/H₂O durante 4 min) = 2,20 min.

45 Ejemplo 14

Síntesis de (R)-2- $\{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il\}-1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)etil éster de ácido metil-carbámico$

50 Se añadió isocianato de metilo (41 mg, 7,1 mmol) a una solución de {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)propil]-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (Ejemplo 9) (400 mg, 0,71 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla reactiva fue cubierta y agitada en un bloque de calentamiento a 110°C durante 16 hs. La mezcla reactiva fue concentrada al vacío, diluida con el 50% de ácido acético acuoso (7.5 ml) y purificada por HPLC preparatoria (5-10-40% de gradiente) para proveer el compuesto 55 del título (110 mg) como un sólido blanco. (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₄₄N₆O₆S, 617.31; encontrado 617.4. Tiempo de retención HPLC anal.: 10-70% MeCN/H₂O durante 6 min) = 2,40 min.

Ejemplo 15

60 *Compuestos de la invención*

Usando los procedimientos de los ejemplos 1-14 y las variaciones de los mismos, los compuestos de las tablas I a XXVIII fueron preparados y caracterizados por espectrometría de masas. En las tablas que contienen los compuestos 65 preparados como estereoisómeros puros, la quiralidad en el átomo de carbono marcada con un asterisco está indicada en la columna encabezada por un asterisco. En los compuestos de las tablas I a XXVIII, el grupo quinolinona-carboxamida está en la configuración endo con respecto al grupo azabiciclooctano.

TABLA I

5

10

15

20

25

30

35

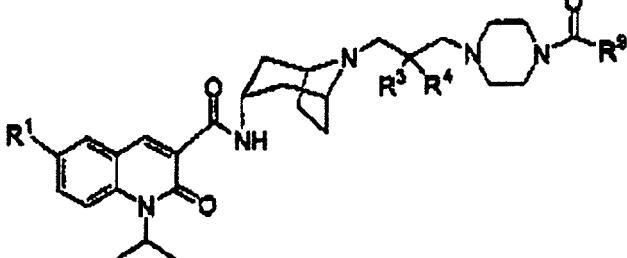
40

45

50

55

60



Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁹	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
1	H	OH	H	2-furanilo	C ₃₂ H ₄₅ N ₅ O ₅	580.35	580.3
2	H	OH	H	CH ₃	C ₂₉ H ₄₁ N ₅ O ₄	524.33	524.4
3	H	OH	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₄	538.34	538.4
4	H	OCH ₃	H	CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₄	538.34	538.4
5	H	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	2-furanilo	C ₃₅ H ₅₀ N ₆ O ₆	651.39	651.4
6	H	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₅	595.36	595.4
7	H	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	C ₃₁ H ₄₄ N ₆ O ₅	581.35	581.2
8	CH ₃	OH	H	2-furanilo	C ₃₃ H ₄₇ N ₅ O ₅	594.37	594.4
9	CH ₃	OH	H	CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₄	538.34	538.4
10	F	OH	H	CH ₃	C ₂₉ H ₄ FN ₅ O ₄	542.32	542.2
11	F	OH	H	2-furanilo	C ₃₂ R ₄₄ FN ₅ O ₅	598.34	598.4

TABLA II

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Nº R¹ R³ R⁴ R¹⁰ * Fórmula molecular [M+H]⁺ calculado [M+H]⁺ encontrado

Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ¹⁰	*	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
1	H	OH	H	CH ₃		C ₂₈ R ₄₁ N ₅ O ₅ S	560.29	560.2
2	H	OH	H	C ₂ H ₅		C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	574.31	574.2
4	H	OH	H	CH(CH ₃) ₂		C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	588.32	588.4
5	H	OCH ₃	H	CH ₃		C ₂₉ R ₄₃ N ₅ O ₅ S	574.31	574.5
6	H	OH	H	CH ₂ SO ₂ CH ₃		C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₇ S ₂	638.27	638.2
7	H	OH	H	CH ₃	R	C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₅ S	560.29	560.5
8	H	OH	H	CH ₃	S	C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₅ S	560.29	560.5
9	Br	OH	H	CH ₃	S	C ₂₈ H ₄₀ BrN ₅ O ₅ S	638.20	638.0
10	H	OC(O)N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃		C ₃₁ H ₄₆ N ₆ O ₆ S	631.33	631.2
11	H	OCH ₃	H	CH ₂ SO ₂ CH ₃		C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₇ S ₂	652.29	652.2
13	H	OC(O)NHCH ₃	H	CH ₃		C ₃₀ H ₄₄ N ₆ O ₆ S	617.31	617.2
14	H	OC(O)NHCH ₃	H	CH ₃	S	C ₃₀ H ₄₄ N ₆ O ₆ S	617.31	617.4
15	H	OC(O)NHCH ₃	H	CH ₃	R	C ₃₀ H ₄₄ N ₆ O ₆ S	617.31	617.4

16	CH ₃	OH	H	CH ₃	C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	574.31	574.4
17	F	OH	H	CH ₃	C ₂₈ H ₄₀ FN ₅ O ₅ S	578.28	578.2
18	H	CH ₂ OH	H	CH ₃	C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	574.31	574.5

TABLA III

20 25 30 35 40 45 50 55							
	Nº	R ¹	R ³	R ⁴	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
	1	H	OH	H	C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₅ S	531.27	531.3
	2	H	OCH ₃	H	C ₂₈ H ₄₀ N ₄ O ₅ S	545.28	545.2
	3	H	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₆ S	602.30	602.2
	4	H	OC(O)NHCH ₃	H	C ₃₂ H ₄₆ O ₅	595.36	595.4
	5	CH ₃	OH	H	C ₂₈ H ₄₀ N ₄ O ₅ S	545.28	545.2
	6	F	OCH ₃	H	C ₂₇ H ₃₇ FN ₄ O ₅ S	549.26	549.2
	7	H	CH ₂ OH	H	C ₂₈ H ₄₀ N ₄ O ₅ S	545.28	545.3

TABLA IV

5

10

15

20

25

30

35

40

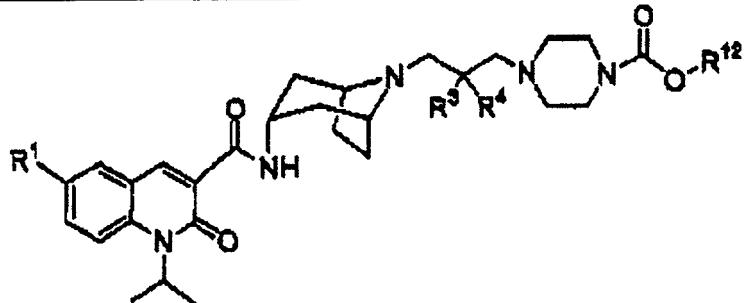
45

50

55

60

65



Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ¹²	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
1	H	OH	H	C ₂ H ₅	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₅	554.34	554.3
2	H	OH	H	CH ₃	C ₂₉ H ₄₁ N ₅ O ₅	540.32	540.4
3	H	OH	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₅	554.34	554.2
4	H	OCH ₃	H	CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₅	554.34	554.2
5	H	OC(O)N(C ₂ H ₅) ₂	H	CH ₃	C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₆	611.36	611.4
6	H	OC(O)NHCH ₃	H	CH ₃	C ₃₁ H ₄₄ N ₆ O ₆	597.34	597.2

TABLA V

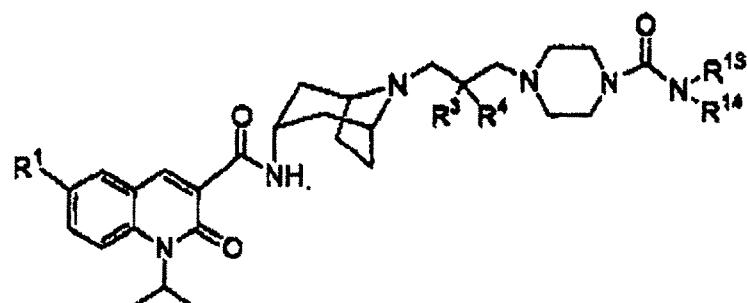
45

50

55

60

65



Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ¹³	R ¹⁴	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
1	H	OH	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₄₄ N ₆ O ₄	553.35	553.2
2	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₄₆ N ₆ O ₄	567.37	567.4

3	H	OC(O) N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₃ H ₄₉ N ₇ O ₅	624.39	624.4
4	H	OC(O) NHCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₂ H ₄₇ N ₇ O ₅	610.37	610.4
5	H	OC(O) NHCH ₃	H	CH ₃	H	C ₃₁ H ₄₅ N ₇ O ₅	596.36	596.2
6	H	OH	H	H	H	C ₂₈ H ₄₀ N ₆ O ₄	525.32	525.2
7	H	OH	H	CH ₃	H	C ₂₉ H ₄₂ N ₆ O ₄	539.34	539.2
8	CH ₃	OH	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₄₆ N ₆ O ₄	567.37	567.4
9	F	OH	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ FN ₆ O ₄	571.34	571.4
10	F	OH	H	CH ₃	H	C ₂₉ H ₄₁ FN ₆ O ₄	557.31	557.2

TABLA VI

Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ¹³	R ¹⁴	Fórmula molecular	[M+H] ⁺	[M+H] ⁺
							calculado	encontrado
1	H	OH	H	CH ₃	CH ₃	C ₂₉ H ₄₄ N ₆ O ₅ S	589.32	589.4
2	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₄₆ N ₆ O ₅ S	603.34	603.4
3	H	OC(O) N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₂ H ₄₉ N ₇ O ₆ S	660.36	660.2
4	H	OC(O)	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₄₇ N ₇ O ₆ S	646.34	646.4

		NHCH ₃						
5	CH ₃	OH	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₄₆ N ₆ O ₅ S	603.34	603.4
6	F	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	C ₂₉ H ₄₃ FN ₆ O ₅ S	607.31	607.2

10

TABLA VII

15										
20	Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁸	R ⁹	*	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
25	1	H	OH	H	CH ₃	CH ₃		C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₄	538.34	538.3
30	2	H	OH	H	H	CH ₃	R	C ₂₉ H ₄₀ N ₅ O ₄	524.33	524.4
35	3	H	OH	H	C ₂ H ₅	CH ₃		C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₄	552.36	552.4
40	4	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃		C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₄	552.36	552.3
45	5	H	OH	H	H	CF ₃	R	C ₂₉ H ₃₈ F ₃ N ₅ O ₄	578.30	578.2
50	6	H	OH	H	H	CF ₃		C ₂₉ H ₃₈ F ₃ N ₅ O ₄	578.30	578.2
55	7	H	OH	H	H	CH ₃		C ₂₉ H ₄₁ N ₅ O ₄	524.33	524.4
60	8	H	OH	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃		C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₄	566.37	566.4
65	11	H	OC(O) N(CH ₃) ₂	H	C ₂ H ₅	CH ₃		C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₅	623.39	623.4
	12	H	OC(O) NHCH ₃	H	CH ₃	CH ₃		C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₅	595.36	595.4
	13	CH ₃	OH	H	CH ₃	CH ₃		C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₄	552.36	552.4

14	CH ₃	OH	H	H	CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₄	538.34	538.4
15	F	OH	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₄₂ FN ₅ O ₄	556.33	556.2

5

10

TABLA VIII

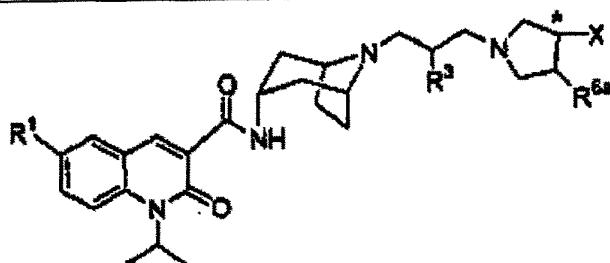
Nº	R	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁸	R ¹⁰	*	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado	
								a			
1	H	OH		H	H	H	CH ₃	R	C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₅ S	560.29	560.2
2	H	OH		H	H	H	C ₂ H ₅	R	C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	574.31	574.3
3	H	OH		H	H	H	CH(C _H ₃) ₂	R	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₅ S	588.32	588.2
4	H	OH		H	H	H	CH ₂ S _O ₂ CH ₃	R	C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₇ S ₂	638.27	638.2
6	H	OH		H	H	CH ₃	CH ₃		C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	574.31	574.2
7	H	OH		H	H	H	CH ₃		C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₅ S	560.29	560.2
8	H	OCH ₃		H	H	CH ₃	CH ₃		C ₃₀ H ₄₅ N ₃ O ₅ S	588.32	588.4

5	9	H	OC(O) N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₆ S	645.35	645.4
---	---	---	---	---	---	-----------------	-----------------	--	--------	-------

10

TABLA X

15



20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Nº	R ¹	R ³	R ^{6a}	X	*	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
1	H	OH	H	NHC(O)OCH ₃		C ₂₉ H ₄₁ N ₅ O ₅	540.32	540.4
2	H	OH	H	N(CH ₃)C(O)OCH ₃		C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₅	554.34	554.2
4	H	OH	H	OC(O)N(CH ₃) ₂		C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₅	554.34	554.2
5	F	OH	H	OC(O)N(CH ₃) ₂		C ₃₀ H ₄₂ FN ₅ O ₅	572.33	572.2
6	H	OH	H	NHSO ₂ N(CH ₃) ₂	R	C ₂₉ H ₄₄ N ₆ O ₅ S	589.32	589.3
7	H	OH	H	N(CH ₃)SO ₂ N(CH ₃) ₂		C ₃₀ H ₄₆ N ₆ O ₅ S	603.34	603.2
8	H	OH	H	NHSO ₂ N(CH ₃) ₂		C ₂₉ H ₄₄ N ₆ O ₅ S	589.32	589.2
9	H	OH	H	NHC(O)N(CH ₃) ₂		C ₃₀ H ₄₄ N ₆ O ₄	553.35	553.4
10	H	OH	H	N(CH ₃)C(O)N(CH ₃) ₂		C ₃₀ H ₄₄ N ₆ O ₄	553.35	553.4
11	H	OCH ₃	H	N(CH ₃)C(O)N(CH ₃) ₂		C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₄	581.38	581.4
13	CH ₃	OH	H	N(CH ₃)C(O)N(CH ₃) ₂		C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₄	581.38	581.4
14	F	OH	H	N(CH ₃)C(O)N(CH ₃) ₂		C ₃₁ H ₄₅ FN ₆ O ₄	585.36	585.4

TABLA XI

5

10

15

20

25

30

35

40

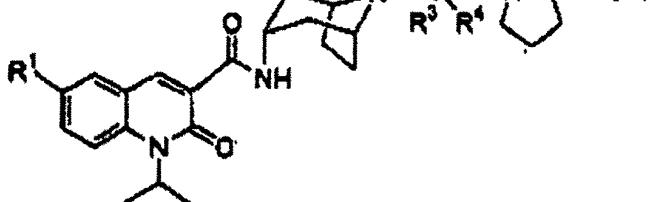
45

50

55

60

65



Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ¹⁵	*	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
1	H	OH	H	H	S	C ₂₈ H ₄₀ N ₄ O ₄	497.31	497.3
2	H	OH	H	CH ₃	S	C ₂₉ H ₄₂ N ₄ O ₄	511.33	511.3
3	H	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	H	S	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₅	568.35	568.4
4	H	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	S	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₅	582.37	582.4

TABLA XIII

30

35

40

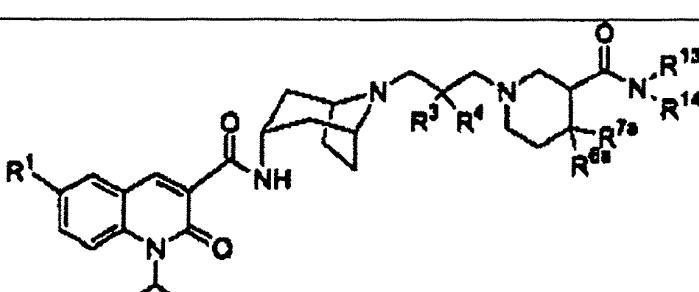
45

50

55

60

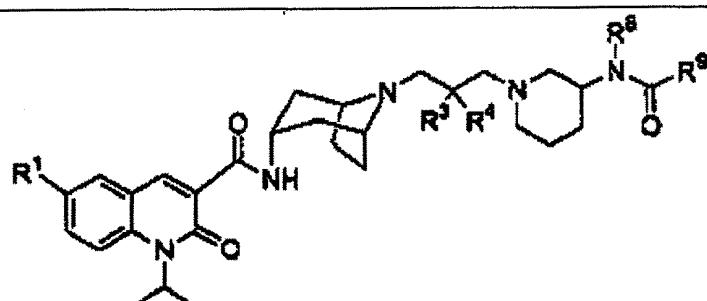
65



Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ^{6a} ,R ^{7a}	R ¹³	R ¹⁴	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
2	H	OH	H	H, H	H	H	C ₂₉ H ₄₁ N ₅ O ₄	524.33	524.2
3	H	OCH ₃	H	H, H	H	H	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₄	538.34	538.4
4	H	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	H, H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃₆ H ₅₄ N ₆ O ₅	651.43	651.4
5	H	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	H, H	H	H	C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₅	595.36	595.4

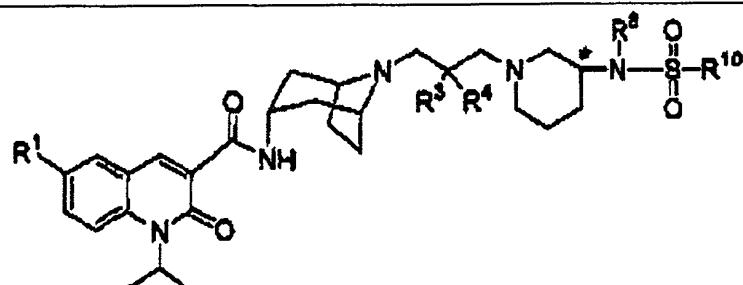
6	CH ₃	OH	H	H, H	H	H	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₄	538.34	538.4
7	F	OH	H	H, H	H	H	C ₂₉ H ₄₀ FN ₅ O ₄	542.32	542.2
8	H	CH ₂ OH	H	H, H	H	H	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₄		

TABLA XIV



Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁸	R ⁹	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
1	H	OH	H	H	CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₄	538.34	538.4
2	H	OH	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₄	552.36	552.4
3	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₄	566.37	566.4
4	H	OC(O)N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₅	623.39	623.4
5	CH ₃	OH	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₄	566.37	566.4
6	F	OH	H	CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₄₄ FN ₅ O ₄	570.35	570.4

TABLA XV

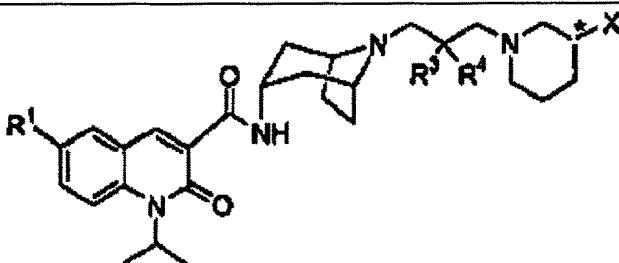


Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁸	R ¹⁰	*	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
1	H	OH	H	H	CH ₃	S	C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	574.31	574.2
2	H	OH	H	H	C ₂ H ₅	S	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₅ S	588.32	588.3
3	H	OH	H	H	CH ₂ SO ₂ CH ₃	S	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₇ S ₂	652.29	652.2
4	H	OH	H	CH ₃	CH ₃		C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₅ S	588.32	588.4
5	H	OH	H	H	CH(CH ₃) ₂	S	C ₃₁ H ₄₇ N ₅ O ₅ S	602.34	602.2
6	CH ₃	OH	H	CH ₃	CH ₃		C ₃₁ H ₄₇ N ₅ O ₅ S	602.34	602.4
7	F	OH	H	CH ₃	CH ₃		C ₃₀ H ₄₄ FN ₅ O ₅ S	606.31	606.2

25

30

TABLA XVI

35						*	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
	Nº	R ¹	R ³	R ⁴	X				
40	1	H	OH	H	N(CH ₃)SO ₂ N(CH ₃) ₂	S	C ₃₀ H ₄₆ N ₆ O ₅ S	603.34	603.3
45	2	H	OH	H	NHSO ₂ N(CH ₃) ₂		C ₃₁ H ₄₈ N ₆ O ₅ S	617.35	617.4
50	3	H	OH	H	NHC(O) N(CH ₃) ₂		C ₃₁ H ₄₆ N ₆ O ₄	567.37	567.4
55	4	H	OH	H	N(CH ₃)C(O) N(CH ₃) ₂		C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₄	581.38	581.4
60	5	H	OH	H	NHC(O) OCH ₃		C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₅	554.34	554.4

6	H	OH	H	N(CH ₃)C(O) OCH ₃	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₅	568.35	568.4
7	F	OH	H	N(CH ₃)C(O) OCH ₃	C ₃₁ H ₄₄ FN ₅ O ₅	586.34	586.4
8	H	OH	H	OC(O) N(CH ₃) ₂	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₅	568.35	568.4
9	H	OCH ₃	H	OC(O) N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₄	566.37	566.4
10	C ₃	OH	H	OC(O) N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₅	582.37	582.4

20

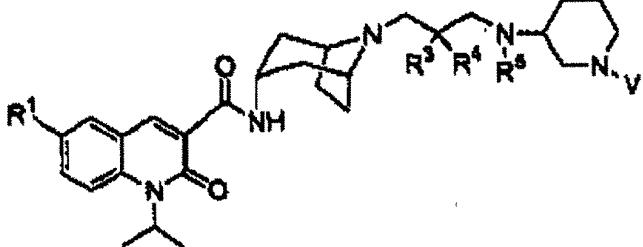
TABLA XXI

25							*	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
30	1	H	OH	H	CH ₃	NSO ₂ C ₂ H ₅	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₅ S	588.32	588.2	
35	2	H	OH	H	CH ₃	NSO ₂ CH ₃	C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	574.31	574.2	
40	3	H	OH	H	CH ₃	NC(O)OCH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₅	554.34	554.4	
45	4	H	OH	H	CH ₃	NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₁ H ₄₆ N ₆ O ₄	567.37	567.6	
50	5	H	OCH ₃	H	CH ₃	NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₄	581.38	581.4	
55	6	H	OH	H	CH ₃	NC(O)CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₄	538.34	538.2	
60	7	H	OH	H	CH ₃	NSO ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₀ H ₄₆ N ₆ O ₅ S	603.34	603.2	
65										

8	H	OC(O) NHCH ₃	H	CH ₃	NC(O)CH ₃	C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₆	611.36	611.4
9	CH ₃	OH	H	CH ₃	NSO ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₄	552.36	552.4
10	CH ₃	OH	H	CH ₃	NSO ₂ CH ₃	R C ₃₀ H ₄₅ O ₅ S	588.32	588.4
11	CH ₃	OH	H	CH ₃	NSO ₂ CH ₃	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₅ S	588.32	588.4

20

TABLA XXIII

									
Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	V	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado	
1	H	OH	H	CH ₃	C(O)CH ₃	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₄	552.36	552.4	
2	H	OH	H	CH ₃	C(O)OCH ₃	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₅	568.35	568.4	
3	H	OH	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₅ S	588.32	588.4	
4	H	OH	H	CH ₃	C(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₄	581.38	581.4	
5	H	OH	H	CH ₃	SO ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₁ H ₄₈ N ₆ O ₅ S	617.35	617.4	

55

60

65

TABLA XXV

5

10

15

20

25

30

35

40

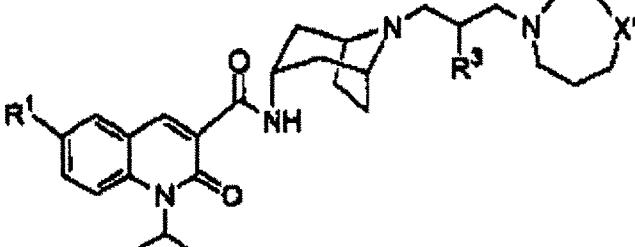
45

50

55

60

65



Nº	R ¹	R ³	X'	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
1	H	OH	NSO ₂ CH ₃	C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	574.31	574.7
2	H	OH	NC(O)CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₄	538.34	538.2
3	CH ₃	OH	NC(O)CH ₃	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₄	552.36	552.4
4	CH ₃	OH	NSO ₂ CH ₃	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₅ S	588.32	588.4
5	F	OH	NC(O)CH ₃	C ₃₀ H ₄₂ FN ₅ O ₄	556.33	556.4
6	F	OH	NSO ₂ CH ₃	C ₂₉ H ₄₂ FN ₅ O ₅ S	592.30	592.2

TABLA XXVI

40

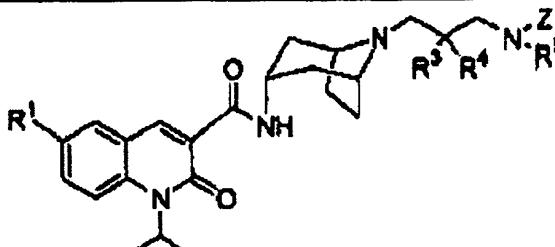
45

50

55

60

65



Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
2	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	C ₂₆ H ₃₈ N ₄ O ₄	471.30	471.3
6	H	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ CN	C ₂₇ H ₃₇ N ₅ O ₃	480.30	480.2
7	H	OH	H	CH ₃	CH ₂ C(O)NH ₂	C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O ₄	484.29	484.2
8	H	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	C ₂₇ H ₄₀ N ₄ O ₅	501.31	501.4

ES 2 327 142 T3

12	H	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂₇ H ₄₀ N ₄ O ₅ S	533.28	533.2
14	H	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	C ₂₇ H ₄₀ N ₄ O ₄	485.31	485.2
17	H	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ CN	C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O ₃	494.32	494.3
18	H	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-C(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₀ H ₄₆ N ₆ O ₄	555.37	555.4
19	H	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-C(O)OCH ₃	C ₂₉ H ₄₁ N ₅ O ₅	542.34	542.4
20	H	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-SO ₂ CH ₃	C ₂₉ H ₄₄ N ₅ O ₆ S	592.32	592.4
22	H	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -CH ₃	C ₂₇ H ₄₁ N ₅ O ₅ S	548.29	548.4
23	H	OH	H	H	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -CH ₃	C ₂₆ H ₃₉ N ₅ O ₅ S	534.28	534.2
24	H	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-SO ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	562.31	562.2
26	H	OH	H	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	C ₂₆ H ₃₈ N ₄ O ₄	471.30	471.2
40	H	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-SO ₂ N(CH ₃) ₂	C ₂₉ H ₄₆ N ₆ O ₅ S	591.34	591.2
41	H	OH	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₄₂ N ₄ O ₄	499.33	499.4
42	H	OH	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -CH ₃	C ₂₈ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	562.31	562.2
43	H	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-SO ₂ CH ₃	C ₃₀ H ₄₇ N ₅ O ₆ S	606.33	606.2
47	H	(a)	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₃₂ H ₄₉ N ₅ O ₆	600.38	600.4

ES 2 327 142 T3

48	H	(a)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₅	542.34	542.2
49	H	(a)	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₅	556.35	556.4
50	H	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₂ N ₄ O ₆ S	563.29	563.2
56	CH ₃	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)C(O)OCH ₃	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₅	556.35	556.4
57	CH ₃	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	562.31	562.2
58	CH ₃	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-SO ₂ CH ₃	C ₂₉ H ₄₅ N ₅ O ₅ S	576.32	576.4

TABLA XXVI

Nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	Fórmula molecular	[M+H] ⁺ calculado	[M+H] ⁺ encontrado
60	CH ₃	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂₉ H ₄₄ N ₄ O ₆ S	577.31	577.2
63	F	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	C ₂₇ H ₄₀ FN ₅ O ₃ S	566.28	566.2
64	F	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-C(O)OCH ₃	C ₂₉ H ₄₅ FN ₅ O ₅	560.33	560.2
65	F	OH	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-SO ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₂ FN ₅ O ₅ S	580.30	580.2
67	F	OH	H	CH ₂ CH ₂ OH	(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₁ FN ₄ O ₆ S	581.28	581.2
(a) OC(O)N(CH ₃) ₂								
(b) OC(O)NHCH ₃								

Ejemplo 16

*Ensayo de unión del radioligando en receptores 5-HT_{4(c)} humanos*5 a. *Preparación de membrana 5-HT_{4(c)}*

Las células de HEK-293 (riñón embrionario humano) transfectadas establemente con ADNc de receptor 5-HT_{4(c)} humano (Bmax =~ 6,0 pmol/mg de proteína, según se determina usando el ensayo de unión del radioligando de membrana [³H]-GR113808) fueron cultivadas en matraces T-225 en Medio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) 10 conteniendo 4,500 mg/l D-glucosa e hidrocloruro de piridoxina (GIBCO-Invitrogen Corp., Carlsbad CA: Cat #11965) suplementado con 10% de suero fetal bovino (SFB) (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #10437), 2 mM L-glutamina y (100 unidades) penicilina-(100 µg) estreptomicina/ml (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #15140) en un 5% de CO₂, 15 incubadora humidificada a 37°C. Las células fueron cultivadas bajo continua presión de selección por la adición de 800 µg/ml de genetincina (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #10131) al medio.

15 Las células fueron cultivadas a aproximadamente 60-80% de confluencia (< 35 pasajes de subcultivo). 20-22 horas antes de recogerlas, las células fueron lavadas dos veces y alimentadas con DMEM sin suero. Todas las fases de la preparación de membranas fueron realizadas en hielo. La monocapa celular fue elevada por agitación mecánica suave y trituración con una pipeta de 25 ml. Las células fueron recogidas por centrifugado a 1000 rpm (5 min).

20 Para la preparación de la membrana, los granulados celulares fueron resuspendidos en 50 mM de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico (HEPES) congelado, pH 7.4 (tampón de preparación de membrana) (40 ml/producción celular total de 30-40 matraces T225) y homogenizados usando un disruptor Polytron (preparación 19, 2 x 10 s) en hielo. Los homogenizados resultantes fueron centrifugados a 1200 g durante 5 min a 4°C. El granulado fue 25 descartado y el sobrenadante fue centrifugado a 40.000 g (20 min). El granulado fue lavado una vez por resuspensión con tampón de preparación de membrana y centrifugado a 40.000 g (20 min). El granulado final fue resuspendido en 50 mM de HEPES, pH 7.4 (tampón de ensayo) (equivalente 1 matraz T225/1 ml). La concentración de proteínas de la suspensión de membrana fue determinada por el método de Bradford (Bradford, 1976). Las membranas fueron 30 almacenadas congeladas en partes alícuotas a -80°C.

30 b. *Ensayos de unión del radioligando*

35 Los ensayos de unión del radioligando fueron realizados en placas de ensayo de polipropileno de 1.1 mL de 96 pocillos de profundidad (Axygen) en un volumen total de ensayo de 400 µL conteniendo 2 µg de proteína de membrana en 50 mM de HEPES pH 7.4, conteniendo el 0,025% de albúmina de suero bovino (ASB). Estudios de unión de saturación para la determinación de los valores K_d del radioligando fueron realizados usando [³H]-GR113808 (Amersham Inc., Bucks, Reino Unido: Cat #TRK944, actividad específica -82 Ci/mmol) a 8-12 concentraciones diferentes que varían de 0,001 nM-5,0 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores pK_i de los compuestos 40 fueron realizados con [³H]-GR113808 a 0,15 nM y once concentraciones diferentes de compuesto que varían de 10 pM-100 µM.

45 Los compuestos de prueba fueron recibidos como 10 mM de soluciones concentradas en DMSO y diluidos a 400 µM en 50 mM de HEPES pH 7.4 a 25°C, conteniendo 0,1% de BSA y diluciones en serie (1:5) luego fueron hechas en el mismo tampón. La unión no específica fue determinada en presencia de 1 µM de GR113808 no marcado. Los ensayos fueron incubados durante 60 min a temperatura ambiente y luego las reacciones de unión fueron terminadas por filtración rápida sobre placas de filtro con fibra de vidrio GF/B de 96 pocillos (Packard BioScience Co., Meriden, CT) premojadas en 0,3% de polietilenimina. Las placas de filtro fueron lavadas tres veces con tampón de filtración (50 mM de HEPES congelado, f7.4) para eliminar la radioactividad no enlazada. Las placas fueron secadas, se añadieron 50 35 µl de fluido líquido luminiscente Microscint-20 (Packard BioScience Co., Meriden, CT) a cada pocillo y las placas fueron contadas en un contador de centelleo líquido Packard Topcount (Packard Biociencia Co., Meriden, CT).

55 Los datos de unión fueron analizados por análisis de regresión curvilíneo con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando el modelo de 3 parámetros para competición de un sitio. El FONDO (curva mínima) fue fijado al valor para unión no específica, según se determinó en presencia de 1 µM de GR113808. Los valores K_i para compuestos de prueba fueron calculados, en Prism, de los valores IC₅₀ de ajuste óptimo y el valor K_d del radioligando, usando la ecuación Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, Biochemical Pharmacology, 1973, 22, 3099-108): K_i = IC₅₀/(1 + [L]/K_d) donde [L] = concentración [³H]-GR113808. Los resultados son expresados como el logaritmo decádico negativo de los valores K_i, pK_i.

60 Los compuestos de prueba que tienen un valor pK_i más alto en este ensayo poseen una afinidad de unión superior para el receptor 5-HT₄. Los compuestos de la invención que fueron evaluados en este ensayo tuvieron un valor pK_i que varía de aproximadamente 6 a aproximadamente 9.

Ejemplo 17

Ensayo de unión del radioligando en receptores 5-HT_{3A} humanos: Determinación de selectividad de subtipo de receptor

5 a. *Preparación de membrana 5-HT_{3A}*

Las células HEK-293 (riñón embrionario humano) transfectadas establemente con ADNc de receptor 5-HT_{3A} humano fueron obtenidos de Dr. Miguel Bruess (Universidad de Bonn, GDR) (Bmax = ~ 9.0 pmol/mg de proteína, según 10 se determinó usando el ensayo de unión del radioligando de membrana [³H]-GR65630). Las células fueron cultivadas en matraces T-225 o fábricas de célula en 50% de Medio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) (GIBCO-Invitrogen Corp., Carlsbad, CA: Cat #11965) y 50% de F12 de Ham (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #11765) suplementado con el 10% de suero fetal bovino (SFB) inactivado por calor (Hyclone, Logan, UT: Cat #SH30070.03) y (50 unidades) penicilina-(50 µg) estreptomicina/ml (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #15140) en un 5% de CO₂, incubadora 15 humidificada a 37°C.

Las células fueron cultivadas a aproximadamente el 70-80% de confluencia (< 35 pasajes de subcultivo). Todas las fases de la preparación de membrana fueron realizadas en hielo. Para recoger las células, el medio fue aspirado y las 20 células fueron enjuagadas con suero salino tamponado con fosfato de Dulbecco (dPBS) sin Ca²⁺, Mg²⁺. La monocapa celular fue elevada por agitación mecánica suave. Las células fueron recogidas por centrifugado a 1000 rpm (5 min). Las fases ulteriores de la preparación de la membrana siguió el protocolo anteriormente descrito para la membrana 25 con expresión de receptores 5-HT_{4(c)}.

25 b. *Ensayos de unión del radioligando*

Ensayos de unión del radioligando fueron realizados en placas de ensayo de polipropileno de 96 pocillos en un volumen de ensayo total de 200 µl conteniendo 1,5-2 µg de proteína de membrana en 50 mM de HEPES pH 7.4, 30 conteniendo 0,025% de tampón de ensayo BSA. Los estudios de unión de saturación para la determinación de los valores K_d del radioligando fueron realizados usando [³H]-GR65630 (PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA: Cat #NET1011, actividad específica ~85 Ci/mmol) a doce concentraciones diferentes que varían de 0,005 nM a 20 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores pK_i de los compuestos fueron realizados con [³H]-GR65630 a 0.50 nM y once concentraciones diferentes de compuesto que varían de 10 pM a 100 µM. Los 35 compuestos fueron recibidos como 10 mM de soluciones concentradas en DMSO (ver sección 3.1), diluidos a 400 µM en 50 mM de HEPES pH 7.4 a 25°C, conteniendo 0,1% de BSA y (1:5) diluciones en serie luego fueron hechas en el mismo tampón. La unión no específica fue determinada en presencia de 10 µM de MDL72222 no marcado. Los ensayos fueron incubados durante 60 min a temperatura ambiente y luego las reacciones de unión fueron terminadas por filtración rápida sobre placas de filtro con fibra de vidrio GF/B de 96 pocillos (Packard BioScience Co., Meriden, CT) premojadas en 0,3% de polietilenoimina. Las placas de filtro fueron lavadas tres veces con tampón de filtración (50 mM de HEPES congelado, f7.4) para eliminar la radioactividad no enlazada. Las placas fueron secadas, se añadió 40 35 µl de fluido luminiscente líquido Microscint-20 (Packard BioScience Co., Meriden, CT) a cada pocillo y las placas fueron contadas en un contador de centelleo líquido Packard Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT).

Los datos de unión fueron analizados usando el procedimiento de regresión no lineal anteriormente descrito para 45 determinar los valores K_i. El FONDO (curva mínima) fue fijado al valor para la unión no específica, según se determinó en presencia de 10 µM de MDL72222. La cantidad [L] en la ecuación de Cheng-Prusoff fue definida como la concentración [³H]-GR65630.

La selectividad para el subtipo de receptor 5-HT₄ con respecto al subtipo de receptor 5-HT₃ fue calculada como 50 la proporción K_i(5-HT_{3A})/K_i(5-HT_{4(c)}). Los compuestos de la invención que fueron evaluados en este ensayo tuvieron una selectividad de subtipo de receptor 5-HT₄/5-HT₃ que varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 8000.

Ejemplo 18

55 *Ensayo de placa instantánea de acumulación de AMPc de célula entera con células HEK-293 humanas con expresión de receptores 5-HT_{4(c)}*

En este ensayo, la fuerza funcional de un compuesto de prueba fue determinada midiendo la cantidad de AMP 60 cíclico producida cuando las células HEK-293 que expresan receptores 5-HT₄ fueron puestas en contacto con concentraciones diferentes de compuestos de prueba.

a. *Cultivo celular*

Las células HEK-293 (riñón embrionario humano) modificadas transfectadas establemente con ADNc del receptor 65 clonado 5-HT_{4(c)} humano fueron preparadas expresando el receptor a dos densidades diferentes: (1) a una densidad de aproximadamente 0,5-0,6 pmol/mg de proteína, como se determinó usando un ensayo de unión del radioligando de membrana [³H]-GR113808 y (2) a una densidad de aproximadamente 6,0 pmol/mg de proteína. Las células fueron cultivadas en matraces T-225 en Medio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) conteniendo 4,500 mg/L de D-

glucosa (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #11965) suplementado con el 10% de suero fetal bovino (SFB) (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #10437) y (100 unidades) penicilina-(100 μ g) estreptomicina/ml (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #15140) en un 5% de CO₂, incubadora humedecida a 37°C. Las células fueron cultivadas bajo presión de selección continua por la adición de genetina (800 μ g/ml: GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #10131) al medio.

5

b. Preparación celular

Las células fueron cultivadas hasta aproximadamente el 60-80% de confluencia. Veinte a veintidós horas antes del ensayo, las células fueron lavadas dos veces y alimentadas con DMEM sin suero con 4,500 mg/L de D-glucosa (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #11965). Para recoger las células, el medio fue aspirado y 10 ml de Versene (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat #15040) fue añadido a cada matraz T-225. Las células fueron incubadas durante 5 min a RT y luego fueron evacuadas del matraz por agitación mecánica. La suspensión de células fue transferida a un tubo centrifugador que contenía un volumen igual de dPBS precalentada (37°C) y fue centrifugada durante 5 min a 1000 rpm. El sobrenadante fue descartado y el granulado fue resuspendido en tampón de estimulación precalentado (37°C) (10 mL de equivalente por 2-3 matraces T-225). Este tiempo fue observado y marcado como hora cero. Las células fueron contadas con un contador Coulter (cuenta por encima de 8 pm, el rendimiento del matraz fue 1-2 x 10⁷ células/matraz). Las células fueron resuspendidas a una concentración de 5 x 10⁵ células/ml en tampón de estimulación precalentado (37°C) (según se dispone en el equipo Flashplate) y fueron preincubadas a 37°C durante 10 min. Los ensayos de AMPc fueron realizados en un formato de radioinmunoanálisis usando el sistema de ensayo Flashplate de activación de adenilciclase con ¹²⁵I-cAMP (SMP004B, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), según las instrucciones del fabricante.

Las células fueron cultivadas y preparadas como se ha descrito anteriormente. Las concentraciones celulares finales en el ensayo fueron 25 x 10³ células/pocillo y el volumen final del ensayo fue 100 μ l. Los compuestos de prueba fueron recibidos como 10 mM de soluciones concentradas en DMSO, diluidos a 400 μ M en 50 mM de HEPES pH 7.4 a 25°C, conteniendo el 0,1% de BSA y (1:5) diluciones en serie luego hechas en el mismo tampón. Los ensayos de acumulación de AMP cíclico fueron realizados con 11 concentraciones diferentes de compuesto que varían de 10 pM a 100 μ M (concentraciones finales del ensayo). Se incluyó una curva de respuesta de concentración 5-HT (10 pM a 100 μ M) en cada placa. Las células fueron incubadas, con agitación, a 37°C durante 15 min y la reacción fue terminada por adición de 100 μ l de tampón de detección enfriado en hielo (según se dispone en el equipo Flashplate) para cada pocillo. Las placas fueron selladas e incubadas a 4°C durante toda la noche. La radioactividad no enlazada fue cuantificada por espectroscopía de proximidad de centelleo usando el Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT).

La cantidad de AMPc producida por ml de reacción fue extrapolada de la curva estándar de AMPc, según las instrucciones proporcionadas en el manual del usuario del fabricante. Los datos fueron analizados por análisis de regresión curvilíneo con el paquete de GraphPad Prism Software usando el modelo de respuesta de dosis sigmoide de 3 parámetros (pendiente limitada a unidad). Los datos de fuerza son proporcionados como valores pEC₅₀, el logaritmo decádico negativo del valor EC₅₀, donde EC₅₀ es la concentración eficaz para un 50% de respuesta máxima.

Los compuestos de prueba que exponen un valor pEC₅₀ más alto en este ensayo poseen una fuerza más alta para agonizar el receptor 5-HT₄. Los compuestos de la invención que fueron evaluados en este ensayo, por ejemplo, en la línea celular (1) que tienen una densidad de aproximadamente 0,5-0,6 pmol/mg de proteína, poseen un valor pEC₅₀ que varía de aproximadamente 6 a aproximadamente 9.

45

Ejemplo 19

*Ensayo de pinzamiento de voltaje *in vitro* de inhibición de corriente de iones potasio en células completas que expresan el canal potasio hERG cardíaco*

Las células CHO-K1 transfectadas establemente con ADNc de hERG fueron obtenidas de Gail Robertson en la Universidad de Wisconsin. Las células fueron conservadas en almacenamiento criogénico hasta ser necesitadas. Las células fueron expandidas y transferidas en Medio Eagle Modificado por Dulbecco/F12 suplementadas con el 10% de suero fetal bovino y 200 μ g/ml de genetina. Las células fueron sembradas sobre cubreobjetos de vidrio revestidos con poli D-lisina (100 μ g/ml), en platos de 35 mm² (conteniendo 2 ml de medio) a una densidad que permitía que las células aisladas fueran seleccionadas para estudios de pinzamiento de voltaje de célula completa. Los platos fueron mantenidos en un medio ambiente de CO₂ al 5% a 37°C.

La solución extracelular fue preparada al menos cada 7 días y almacenada a 4°C cuando no estaba en uso. La solución extracelular contenía (mM): NaCl (137), KCl (4), CaCl₂ (1.8), MgCl₂ (1), Glucosa (10), ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico (HEPES) (10), pH 7.4 con NaOH. La solución extracelular, en ausencia o presencia de compuesto de prueba, fue contenida en depósitos, donde fluyó en la cámara de registro a aproximadamente 0,5 ml/min. La solución intracelular fue preparada, en alícuotas y almacenada a -20°C hasta el día de uso. La solución intracelular contenida (mM): KCl (130), MgCl₂ (1), sal del ácido etilenglicol-bis(beta-aminoetil éter) N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) (5), MgATP (5), ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico (HEPES) (10), pH 7.2 con KOH. Todos los experimentos fueron realizados a temperatura ambiente (20-22°C).

Los cubreobjetos sobre los cuales se sembraron las células fueron transferidos a una cámara de registro y fueron perfundidos continuamente. Los sellos Gigaohm se formaron entre la célula y el electrodo del parche. Una vez que se consiguió un parche estable, el registro comenzó en el modo de pinzamiento de voltaje, con el potencial de retención inicial a -80 mV. Después de que se consiguiera una corriente estable de célula entera, las células fueron expuestas al compuesto de prueba. El protocolo de voltaje estándar fue: pasar del potencial de retención de -80 mV a +20 mV durante 4.8 seg, repolarizar a -50 mV durante 5 seg y luego volver al potencial de retención original (-80 mV). Este protocolo de voltaje fue realizado una vez cada 15 seg (0.067 Hz). Las amplitudes de corriente de valor máximo durante la fase de repolarización fueron determinadas usando software pClamp. Los compuestos de prueba a una concentración de 3 μ M fueron perfundidos sobre las células durante 5 minutos, seguido de un periodo de lavado de 5 minutos en la ausencia de compuesto. Finalmente se añadió un control positivo (cisapride, 20 nM) al perfusado para probar la función de la célula. La fase de -80 mV a +20 mV activa el canal de hERG, dando como resultado una corriente externa. El retorno a -50 mV da como resultado una corriente de cola externa, a medida que el canal se recupera de la inactivación y se desactiva.

Las amplitudes de corriente de valor máximo durante la fase de repolarización fueron determinadas usando software pClamp. Los datos de control y artículo de prueba fueron exportados a Origin[®] (OriginLab Corp., Northampton MA) donde las amplitudes de corriente individual fueron normalizadas a la amplitud de corriente inicial en ausencia de compuesto. Los medios normalizados de corriente y los errores estándar para cada condición fueron calculados y fijados frente a la evolución temporal del experimento.

Las comparaciones fueron hechas entre las inhibiciones de corriente K⁺ observadas después de la exposición de cinco minutos al artículo de prueba o control de vehículo (normalmente 0,3% de DMSO). Las comparaciones estadísticas entre grupos experimentales fueron realizadas usando una prueba t independiente de dos poblaciones (Microcal Origin v. 6.0). Las diferencias fueron consideradas significativas a $p < 0.05$

Mientras más pequeño fue el porcentaje de inhibición de la corriente de ion potasio en este ensayo, más pequeño fue el potencial para los compuestos de prueba para cambiar el modelo de repolarización cardíaca cuando se usaron como agentes terapéuticos. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1-14, que fueron evaluados en este ensayo a una concentración de 3 μ M, expusieron una inhibición de la corriente de ion potasio inferior a aproximadamente el 25%, normalmente, inferior a aproximadamente el 15%.

Ejemplo 20

35 Estudio farmacocinético en la rata

Las formulaciones de solución acuosa de los compuestos de prueba fueron preparadas en el 0,1% de ácido láctico a un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6. Las ratas Sprague-Dawley macho (Cepa CD, Charles River Laboratories, Wilmington, MA) fueron medicadas con compuestos de prueba vía administración intravenosa (IV) a una dosis de 2,5 mg/kg o por alimentación oral forzada (PO) a una dosis de 5 mg/kg. El volumen de dosificación fue 1 ml/kg para administración IV y 2 ml/kg para administración PO. Las muestras de sangre en serie fueron recogidas de predosis de animales, y a 2 (IV solamente), 5, 15, y 30 min, y a 1, 2, 4, 8, y 24 horas post-dosis. Las concentraciones de los compuestos de prueba en plasma sanguíneo fueron determinadas por análisis de espectrometría de masa de cromatografía líquida (LC-MS/MS) (MDS SCIEX, API 4000, Applied Biosystems, Foster City, CA) con un límite inferior de cuantificación de 1 ng/ml.

Los parámetros farmacocinéticos estándar fueron evaluados por análisis no compartimental (Modelo 201 para IV y modelo 200 para PO) usando WinNonlin (versión 4.0.1, Pharsight, Mountain View, CA). El máximo en la curva de concentración del compuesto de prueba en plasma sanguíneo vs. tiempo es denominado C_{max} . El área bajo la concentración vs. la curva de tiempo desde el momento de la dosificación hasta la última concentración medible ($AUC(0-t)$) fue calculada por la regla trapezoidal lineal. La biodisponibilidad oral (F(%)), es decir, la proporción de dosis normalizada de $AUC(0-t)$ para administración PO a $AUC(0-t)$ para administración IV, fue calculada como:

$$F(\%) = AUC_{PO} / AUC_{IV} \times Dosis_{IV} / Dosis_{PO} \times 100\%$$

55

Se espera que los compuestos de prueba que muestran valores superiores de los parámetros C_{max} , $AUC(0-t)$, y F(%) en este ensayo posean biodisponibilidad superior cuando se administran oralmente. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1-14 fueron evaluados en este ensayo y poseen valores C_{max} que normalmente varían de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,4 μ g/ml y los valores de $AUC(0-t)$ que normalmente varían de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,9 μ g·hr/ml.

65

Referencias citadas en la descripción

5 *Esta lista de referencias citada por el solicitante ha sido recopilada exclusivamente para la información del lector. No forma parte del documento de patente europea. La misma ha sido confeccionada con la mayor diligencia; la OEP sin embargo no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.*

Documentos de patente citados en la descripción

10 • EP 0710662 A [0004]

Bibliografía distinta de patentes citada en la descripción

15 • **LANGLOIS FISCHMEISTER** *J. Med. Chem.*, 2003, vol. 46, 319-344 [0003]

20 • **SUZUKI** *et al. Chem Pharm. Bull.*, 2001, vol. 49, no. 1. 29-39 [0004]

25 • T. W. **GREENE** G. M. **WUTS** *Protecting Groups in Organic Synthesis* Wiley 1999. [0056]

30 • **SUZUKI** *et al. Heterocycles*, 2000, vol. 53, 2471-2485 [0077]

35 • **J. MARCH** *Advanced Organic Chemistry* Wiley 1992. [0079]

• Remington: The Science and Practice of Pharmacy Lippincott Williams & White 2000. [0089]

• H.C. **ANSEL** *et al. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* Lippincott Williams & White 1999. [0089]

• **CAVERO** *et al. Opinion on Pharmacotherapy*, 2000, vol. 1, 947-73 [0140]

• **FERMINI** *et al. Nature Reviews Drug Discovery*, 2003, vol. 2, 439-447 [0140]

• **LOEV**, B. *J. Org. Chem.*, 1961, vol. 26, 4394-9 [0157]

• **CHENG PRUSOFF** *Biochemical Pharmacology*, 1973, vol. 22, 3099-108 [0205]

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):

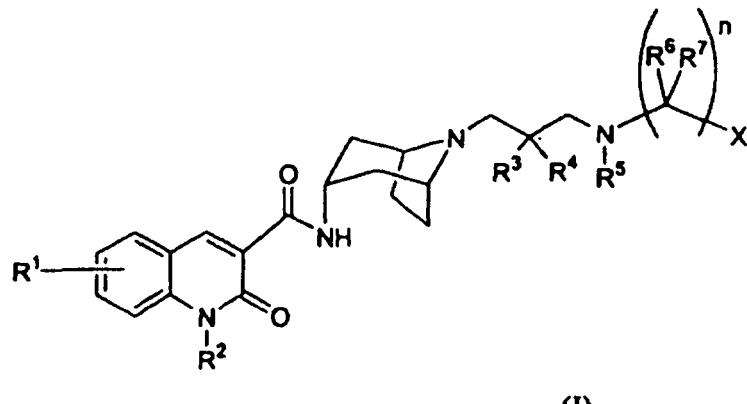
5

10

15

20

25



30 donde:

R¹ es hidrógeno, halo o C₁₋₄alquilo;R² es C₃₋₄ alquilo;

35

R³ es hidroxi, C₁₋₃ alcoxi, C₁₋₄ alquilo sustituido con hidroxi o -OC(O)NR^aR^b;R⁴ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

40

X es seleccionado de -N(R⁸)C(O)R⁹, -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰, -S(R¹¹)O₂, -N(R⁸)C(O)OR¹², -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴, -N(R⁸)SO₂NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹³R¹⁴, -C(O)OR¹², -OR¹⁵ y ciano.R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, donde C₁₋₄ alquilo es opcionalmente sustituido con hidroxi o ciano;

45

R⁶ y R⁷ son hidrógeno;R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

50

o R⁵ y R⁸, R⁵ y R⁶ o R⁶ y R⁸ tomados juntos forman C₂₋₃ alquilenilo;R⁹ es hidrógeno, furanilo o C₁₋₄ alquilo;

55

R¹⁰ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo, donde C₁₋₄ alquilo es opcionalmente sustituido con -SO₂R^c;R¹¹ es hidrógeno o C₁₋₃ alquilo;o R⁵ y R¹¹ tomados juntos forman C₂ alquilenilo;

60

R¹², R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;R¹⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

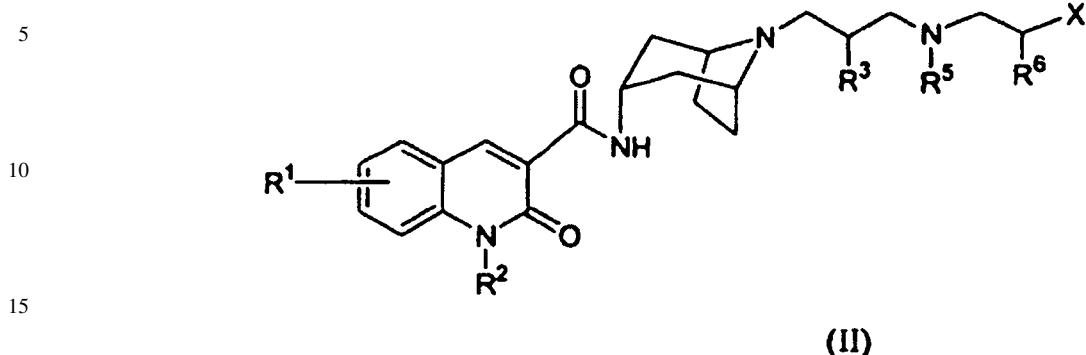
65

R^a, R^b y R^c son independientemente hidrógeno o C₁₋₃ alquilo; y

n es 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

2. Compuesto según la Reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula (II):



20 donde:

R¹ es hidrógeno, halo o C₁₋₃ alquilo;

R² es C₃₋₄ alquilo;

25 R³ es hidroxi, C₁₋₃ alcoxi, C₁₋₂ alquilo sustituido con hidroxi, o -OC(O)NR^aR^b;

R⁵ es hidrógeno, C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ alquilo sustituido en la posición terminal con hidroxi o ciano;

30 R⁶ es hidrógeno;

X es seleccionado de -N(R⁸)C(O)R⁹, -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰, -S(R¹¹)O₂, -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -OC(O)R¹³R¹⁴, -OR¹⁵ y ciano.

35 R⁸ es hidrógeno o C₁₋₃ alquilo;

R⁹ es hidrógeno o C₁₋₃ alquilo;

40 R¹⁰ es hidrógeno o C₁₋₃ alquilo, donde C₁₋₃ alquilo es opcionalmente sustituido con -SO₂R^c donde R^c es C₁₋₃ alquilo;

R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente hidrógeno o C₁₋₃ alquilo;

o R⁵ y R⁸, R⁵ y R⁶ o R⁵ y R¹¹ tomados juntos forman C₂ alquilenilo; o

45 una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero del mismo.

3. Compuesto según la Reivindicación 2 donde:

50 R¹ es hidrógeno;

R² es C₃₋₄ alquilo;

R³ es hidroxi, metoxi, hidroximetil, -OC(O)N(H)CH₃, o -OC(O)N(CH₃)₂;

55 R⁶ es hidrógeno;

X es seleccionado de -N(R⁸)C(O)R⁹; -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰, -S(R¹¹)O₂ y -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴;

60 R⁵ y R⁸ tomados juntos forman C₂ alquilenilo;

R⁹ es hidrógeno o C₁₋₃ alquilo;

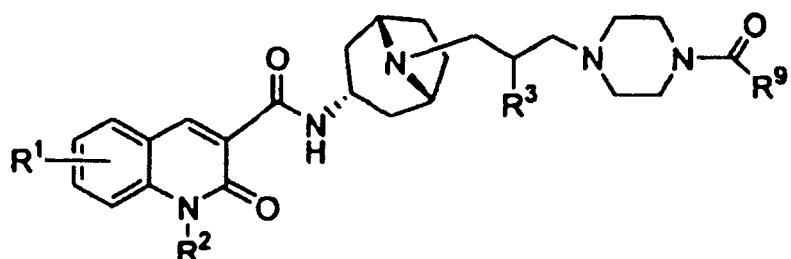
R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₃ alquilo, o metanosulfonilmetilo;

65 R⁵ y R¹¹ tomados juntos forman C₂ alquilenilo; y

R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o C₁₋₃ alquilo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 donde el compuesto es de fórmula (III):

5



10

15

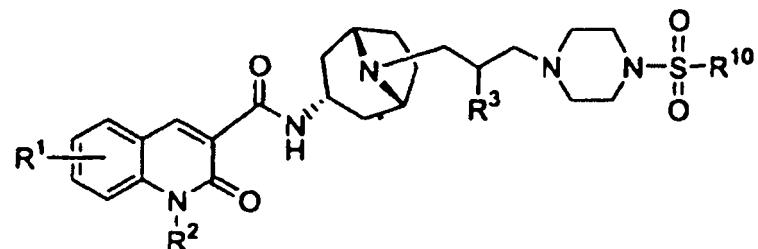
(III).

20 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 3 donde el compuesto es de fórmula (IV):

25

30



35

(IV).

40

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

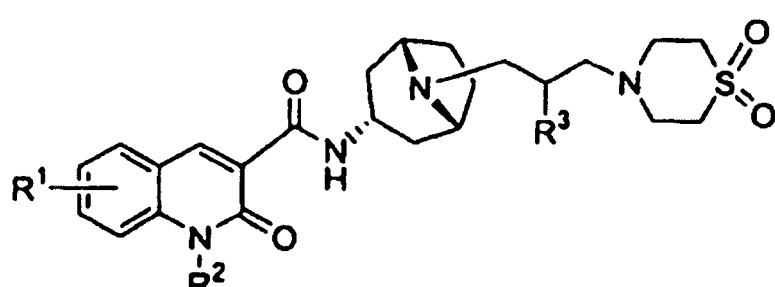
45

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 donde el compuesto es de fórmula (V):

50

55

60



(V).

65

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

7. Compuesto según la Reivindicación 1 donde el compuesto es seleccionado de:

5 $\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[2\text{-}hidroxi\text{-}3\text{-}(4\text{-}metanosulfonilpiperazin\text{-}1\text{-}il)propil]\text{-}8\text{-}azabiciclo[3,2,1]oct\text{-}3\text{-}il\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

10 $\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}\{2\text{-}hidroxi\text{-}3\text{-}[4\text{-}(propano\text{-}2\text{-}sulfonil)piperazin\text{-}1\text{-}il]propil\}\text{-}8\text{-}azabiciclo[3,2,1]oct\text{-}3\text{-}il\}$ -amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

15 $\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[3\text{-}(1,1\text{-}dioxo\text{-}1\text{-}\lambda^6\text{-}tiomorfolin\text{-}4\text{-}il)2\text{-}hidroxipropil]\text{-}8\text{-}azabiciclo[3,2,1]oct\text{-}3\text{-}il\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

20 $\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}\{(S)\text{-}2\text{-}hidroxi\text{-}3\text{-}(4\text{-}metanosulfonilpiperazin\text{-}1\text{-}il)propil\}\text{-}8\text{-}azabiciclo[3,2,1]oct\text{-}3\text{-}il\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

25 $\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}\{(R)\text{-}2\text{-}hidroxi\text{-}3\text{-}(4\text{-}metanosulfonilpiperazin\text{-}1\text{-}il)propil\}\text{-}8\text{-}azabiciclo[3,2,1]oct\text{-}3\text{-}il\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

30 $\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[3\text{-}(4\text{-}acetilpiperazin\text{-}1\text{-}il)2\text{-}metoxipropil]\text{-}8\text{-}azabiciclo[3,2,1]oct\text{-}3\text{-}il\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

35 $2\text{-}\{(1S,3R,5R)\text{-}3\text{-}\[(1\text{-}isopropil\text{-}2\text{-}oxo\text{-}1,2\text{-}dihidroquinolina\text{-}3\text{-}carbonil)amino\]\text{-}8\text{-}azabiciclo[3,2,1]oct\text{-}8\text{-}il\}\text{-}1\text{-}(4\text{-}metanosulfonilpiperazin\text{-}1\text{-}il\text{-}metil)etil éster de ácido metilcarbámico;$

40 $1\text{-}(4\text{-}dimetilcarbamoyl)piperazin\text{-}1\text{-}il\text{-}metil\text{-}2\text{-}\{(1S,3R,5R)\text{-}3\text{-}\[(1\text{-}isopropil\text{-}2\text{-}oxo\text{-}1,2\text{-}dihidroquinolina\text{-}3\text{-}carbonil)amino\]\text{-}8\text{-}azabiciclo[3,2,1]oct\text{-}8\text{-}il\}$ etil éster de ácido metilcarbámico;

45 $1\text{-}[3\text{-}(acetolmetolamino)porrolidin\text{-}1\text{-}il\text{-}metil]2\text{-}\{(1S,3R,5R)\text{-}3\text{-}\[(1\text{-}isopropil\text{-}2\text{-}oxo\text{-}1,2\text{-}dihidroquinolina\text{-}3\text{-}carbonil)amino\]\text{-}8\text{-}azabiciclo[3,2,1]oct\text{-}8\text{-}il\}$ etil éster de ácido metilcarbámico;

50 Ácido metilcarbámico 1-(4-acetilpiperazin-1-ilmetil)-2- $\{(1S,3R,5R)\text{-}3\text{-}\[(1\text{-}isopropil\text{-}2\text{-}oxo\text{-}1,2\text{-}dihidroquinolina\text{-}3\text{-}carbonil)amino\]\text{-}8\text{-}azabiciclo[3,2,1]oct\text{-}8\text{-}il\}$ -etil éster;

55 $(R)\text{-}2\text{-}\{(1S,3R,5R)\text{-}3\text{-}\[(1\text{-}isopropil\text{-}2\text{-}oxo\text{-}1,2\text{-}dihidroquinolina\text{-}3\text{-}carbonil)amino\]\text{-}8\text{-}azabiciclo[3,2,1]oct\text{-}8\text{-}il\}\text{-}1\text{-}(4\text{-}metanosulfonilpiperazin\text{-}1\text{-}il\text{-}metil)etil éster de ácido metilcarbámico;$

60 $\{(1S,3R,5R)\text{-}8\text{-}[3\text{-}hidroxi\text{-}2\text{-}(4\text{-}metanosulfonilpiperazin\text{-}1\text{-}il\text{-}metil)propil]\text{-}8\text{-}azabiciclo[3,2,1]oct\text{-}3\text{-}il\}$ -amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico; y

65 sales farmacéuticamente aceptables y solvatos y estereoisómeros de los mismos.

8. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un portador farmacéuticamente aceptable.

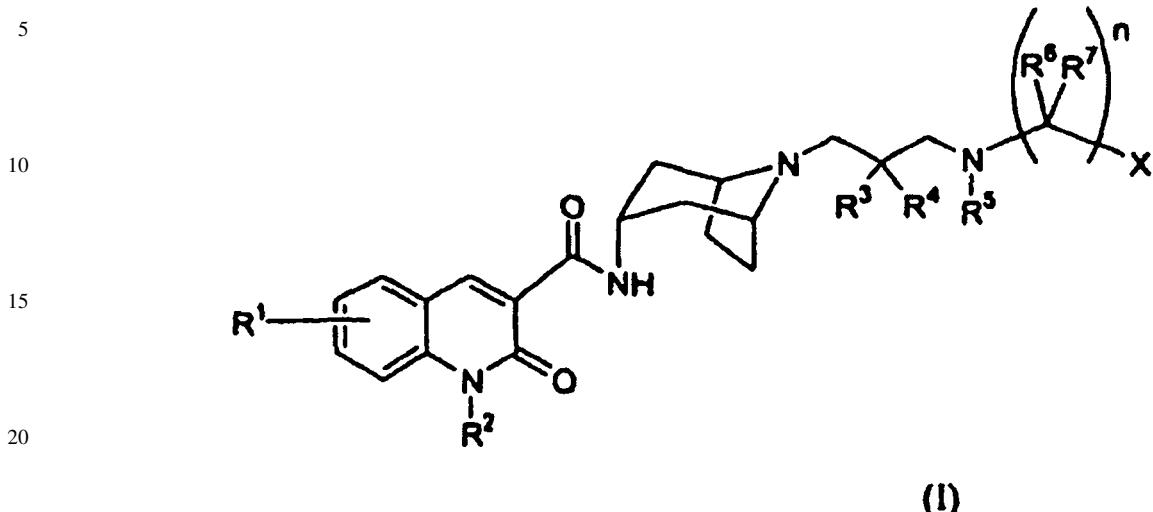
9. Compuesto según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para el uso en terapia.

10. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la producción de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición médica en un mamífero donde la enfermedad o condición médica es un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal.

11. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la producción de un medicamento para el tratamiento de una condición médica en un mamífero, donde la condición médica es seleccionada del síndrome de intestino irritable, constipación crónica, dispepsia funcional, vaciado gástrico retardado, enfermedad de reflujo gastroesofágico, gastroparesis, ileo post-operatorio, pseudo-obstrucción intestinal y tránsito retardado inducido por medicamentos.

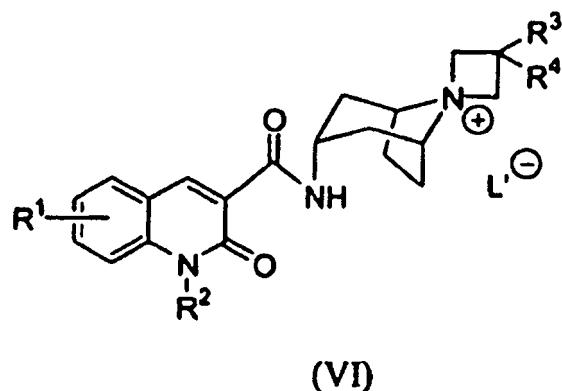
12. Uso según la reivindicación 10, donde el trastorno de motilidad reducida es seleccionado de constipación crónica, síndrome de intestino irritable con constipación predominante, gastroparesis diabética e idiopática y dispepsia funcional.

13. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):

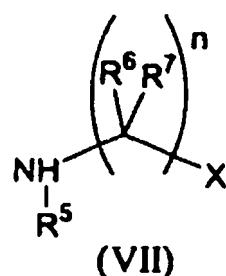


donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , n y X son definidos como en la reivindicación 1, o una sal o estereoisómero de los mismos; el proceso comprende:

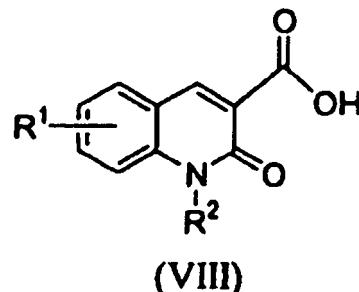
(a) reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



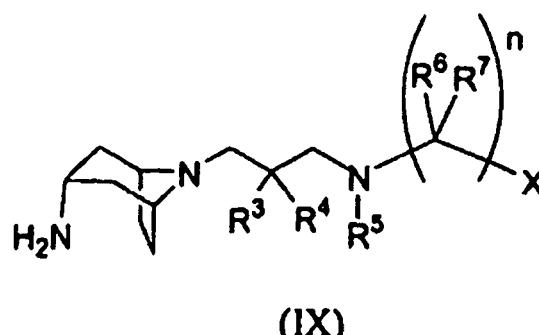
donde L' es un anión, con un compuesto de fórmula (VII):



5 (b) reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):

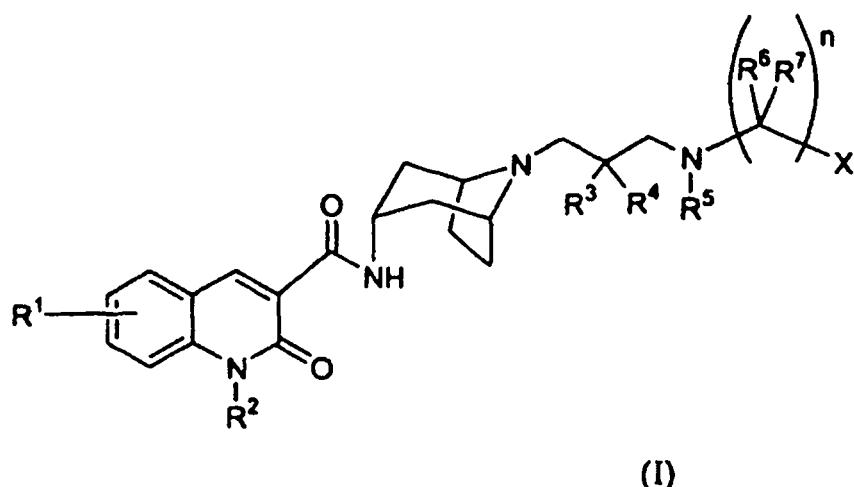


con un compuesto de fórmula (IX):



para proporcionar un compuesto de fórmula (I), o una sal o estereoisómero del mismo.

14. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I):

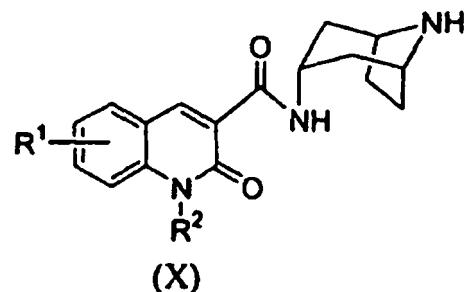


donde R³ es hidroxi y R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, n y X son definidos como en la reivindicación 1, o una sal o estereoisómero de los mismos; el proceso comprende:

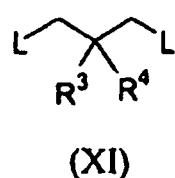
fase (a) o fase (b) tal y como se define en la reivindicación 13, o

ES 2 327 142 T3

(c) reaccionar un compuesto de fórmula (X):

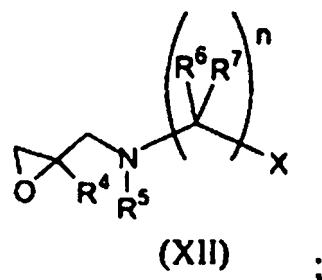


o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula (VII) y un compuesto de fórmula (XI):



donde L es un grupo de salida; o

(d) reaccionar un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XII):



para proporcionar un compuesto de fórmula (1), o una sal o estereoisómero del mismo.

50

55

60

65