



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 515**

51 Int. Cl.:
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 215/20 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05798160 .7**
96 Fecha de presentación : **07.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1805166**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54 Título: **Derivados de quinolina.**

30 Prioridad: **19.10.2004 EP 04105145**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.11.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Gatti McArthur, Silvia;**
Hertel, Cornelia;
Nettekoven, Matthias, Heinrich;
Raab, Susanne;
Richter, Hans;
Roche, Olivier;
Rodríguez-Sarmiento, Rosa María y
Schuler, Franz

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 367 515 T3

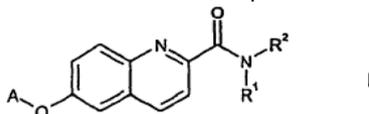
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina

- 5 La presente invención, se refiere a nuevos derivados de quinolina, a su fabricación, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención, son de utilidad en el tratamiento de la obesidad y de otros trastornos.

De una forma particular, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula general



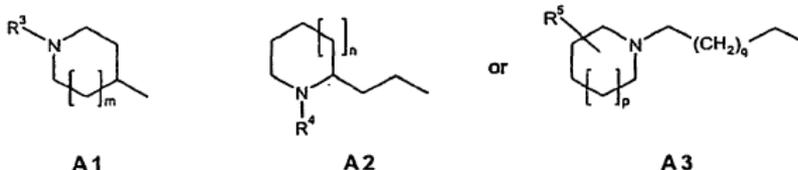
- 10 en donde,

- 15 R^1 , se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_1-C_8 , cicloalquilo ó cicloalquilquilo C_1-C_8 , en donde, el anillo de cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos, seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 y alcoxialquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , alcoxialquilo C_1-C_8 , y heteroalquilo C_1-C_8 , en donde, el anillo de cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos, seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 y halógeno;

- 20 R^2 , se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_1-C_8 , cicloalquilo ó cicloalquilo C_1-C_8 , en donde, el anillo de cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos, seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 y alcoxialquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , alcoxialquilo C_1-C_8 , y heterocicloalquilo C_1-C_8 , en donde el anillo de heterociclilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos, seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 y halógeno, ó

- 25 R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene, opcionalmente, un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno ó azufre, encontrándose, el citado anillo saturado o parcialmente insaturado, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_8 , halógeno, halógenoalquilo, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi C_1-C_8 , oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo;
- 30

A, se selecciona entre



- 35 en donde,
 m, es 0, 1 ó 2;
 R^3 , es alquilo C_1-C_8 ;
 n, es 0, 1 ó 2;
 R^4 , alquilo C_1-C_8 ;
 40 p, es 0, 1 ó 2;
 q, es 0, 1 ó 2;
 R^5 , es hidrógeno, ó alquilo C_1-C_8 ;

y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

45

Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la fórmula I, son antagonistas y / o agonistas inversos al receptor de histamina 3 (receptor H3).

- 50 La histamina (2-(4-imidazol)etilamina), es uno de los neurotransmisores aminérgicos, el cual se encuentra extensamente distribuido a través de la totalidad del cuerpo, como por ejemplo, el tracto gastrointestinal (Burks 1994 in Johnson L.R. ed., Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven Press, NY, páginas 211 - 242). La histamina, regula una variedad de eventos patofisiológicos, como la secreción de ácidos gástricos, la motilidad intestinal (Leurs et al., Br J. Pharmacol. 1991, 102, páginas 179-185), respuestas vasomotoras, respuestas inflamatorias intestinales, y reacciones alérgicas (Raithel et al., Int. Arch. Allergy Immunol. 1995, 108, 127-133). En el cerebro de los mamíferos, la histamina, se sintetiza en los cuerpos celulares histaminérgicos, los cuales se encuentran,
- 55

centralmente, en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo basal posterior. Desde ahí, los cuerpos celulares, se proyectan a varias regiones del cerebro (Panula et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 2572-2576; Inagaki et al., J. Comp. Neurol 1988, 273, 283 - 300).

- 5 Según los conocimientos actuales, la histamina, media en sus acciones, en ambos, el sistema nervioso central (CNS) y la periferia, a través de cuatro receptores de histamina distintos, los receptores de histamina H1, H2, H3 y H4.

10 Los receptores de H3, se encuentran predominantemente localizados en el CNS. Como un auto-receptor, los receptores de H3, inhiben, de una forma constitutiva, la síntesis y la secreción de la histamina, desde las neuronas histaminérgicas (Arrang et al., Nature 1983, 302, 832-837; Arrang et al., Neuroscience 1987, 23, 149-157). Como hetero-receptores, los receptores de H3, modulan, también, la liberación de otros neurotransmisores, tales como la acetilcolina, la dopamina, la serotonina y la norepinefrina, entre otros, en ambos, el sistema nervioso central y en los órganos periféricos, tales como los pulmones, el sistema cardiovascular y el tracto gastrointestinal (Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919- 923; Blandina et al. in The Histamine H3 Receptor (Leurs RL and Timmermann H eds, 1998, páginas 27-40, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands). Los receptores de H3, son constitutivamente activos, significando, este evento, el hecho de que, incluso sin histamina exógena, el receptor, se activa tónicamente. En el caso de un receptor inhibitorio, tal como el receptor de H3, esta actividad inherente, causa una inhibición tónica de la liberación de neurotransmisores. Así, por lo tanto, puede ser importante el hecho de que, un antagonista de H3R, tendría, también, actividad agonista inversa, a ambos efectos de histamina exógena inversa, en bloque, y para cambiar el receptor desde su forma (inhibitoria) constitutivamente activa, a un estado neutral.

25 La amplia distribución de los receptores de H3, en el CNS de los mamíferos, indica el rol interpretativo fisiológico de este receptor. Así, por lo tanto, se ha propuesto el potencial terapéutico, como objetivo, de un nuevo desarrollo de un fármaco, en varias indicaciones.

30 La administración de ligandos de H3R- como antagonistas, antagonistas inversos, agonistas o agonistas parciales, puede influenciar los niveles de histamina o la secreción de neurotransmisores, en el cerebro, y en la periferia y, así, de este modo, puede ser de utilidad en el tratamiento de varios trastornos. Tales tipos de trastornos, incluyen a la obesidad (Masaki et al; Endocrinol. 2003, 144, 2741-2748; Hancock et al., European J. de Pharmacol. 2004, 487, 183-197), trastornos cardiovasculares, tales como el infarto de miocardio agudo, la demencia y los trastornos cognitivos, tales como el trastorno de hiperactividad del déficit de atención (ADHD) y la enfermedad de Alzheimer, trastornos neurológicos, tales como la esquizofrenia, la depresión, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, ataques o convulsiones, trastornos del sueño, narcolepsia, dolor, trastornos gastrointestinales, disfunción vestibular, tales como Morbus Menier, abuso de drogas, y cinetosis o enfermedad del movimiento (Timmermann, J. Med. Chem. 1990, 33, 4-11).

40 Es por lo tanto un objeto de la presente invención, proporcionar antagonistas de receptores de H3, selectivos, y de actuación directa, y respectivamente, de agonistas inversos de receptores de H3, selectivos y de actuación directa. Tale tipos de antagonistas / agonistas inversos, son de utilidad como sustancias terapéuticamente activas, particularmente, en el tratamiento y / o la prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores de H3.

45 En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático, saturado, monovalente, de cadena ramificada o de cadena lineal, de uno a veinte átomos de carbono, de una forma preferible, de uno a diez y seis átomos de carbono y, de una forma más preferible, de uno a diez átomos de carbono.

50 El término "alquilo inferior", ó "alquilo C₁-C₈", solo o en combinación, significa un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 8 átomos de carbono, de una forma preferible, un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono y, de una forma particularmente preferida, un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈, de cadena lineal y de cadena ramificada, son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert.-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos, y los octilos isoméricos, de una forma preferible, metilo y etilo, y de una forma mayormente preferida, metilo.

60 El término "alqueno inferior" ó "alqueno C₂-8", solo o en combinación, significa una radical hidrocarburo de cadena lineal o de cadena lineal, que comprende un eslabón olefínico y un número de hasta 8 átomos de carbono, de una forma preferible, un número de hasta 6 átomos de carbono y, de una forma particularmente preferida, un número de hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno, son el etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido, es el 2-propenilo.

65 El término "alcoxi", se refiere al grupo R'-O', en donde, R', es alquilo. El término "alquilo inferior", alcoxi inferior", se refiere al grupo R'-O, en donde, R', es alquilo inferior y, el término "alquilo inferior", tiene el significado proporcionado anteriormente, arriba. Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-

butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi y tert.-butoxi, de una forma preferible, metoxi y etoxi y, de una forma mayormente preferida, metoxi.

5 El término "alxialquilo inferior" o "aloxi-alquilo C₁-C₈", se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos un de los átomos del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo alcoxi, de la forma que se ha definido anteriormente arriba. Entre los grupos alcoxialquilo inferior preferidos, se encuentran los metoximetilo, metoxietilo y etoximetilo, siendo especialmente preferido el metoximetilo.

10 El término "halógeno", se refiere a flúor, cloro, bromo ó yodo, prefiriéndose el flúor, el cloro, y el bromo.

15 El término "halógenoalquilo inferior" ó "halógeno-alquilo C₁₋₈", se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un átomo de halógeno, de una forma preferible, flúor ó cloro, de una forma mayormente preferible, flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos, se encuentran los trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferido el trifluorometilo.

20 El término "halógeno-alcoxi inferior" ó "halógeno-alcoxi C₁₋₈", se refiere a grupos alcoxi inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior, se encuentra reemplazado por un átomo de halógeno, de una forma preferible, flúor ó cloro, de una forma mayormente preferible, flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos, se encuentran los trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, siendo especialmente preferido el trifluorometoxi.

25 El término "hidroxialquilo inferior" ó "hidroxi-alquilo C₁₋₈", se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo inferior preferidos, son el hidroximetilo ó el hidroxietilo.

30 El término "cicloalquilo" ó "cicloalquilo C₃₋₇", significa un anillo de cicloalquilo, que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ó cicloheptilo. El anillo de cicloalquilo, puede encontrarse opcionalmente sustituido, de la forma que se ha definido aquí. Se prefiere, especialmente, el ciclopropilo.

35 El término "cicloalquilalquilo inferior" ó "cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₈", se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por cicloalquilo, de la forma que se ha descrito anteriormente, arriba. Los ejemplos de grupos cicloalquilo inferior preferidos, son el ciclopropilmetilo ó el ciclopropilmetilo, en donde, el grupo ciclopropilo, se encuentra sustituido por alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior, ó alcoxialquilo inferior, de una forma preferible, por metoximetilo.

40 El término "heterociclilo", se refiere a un anillo monovalente, saturado o parcialmente insaturado, que incorpora uno, do o tres heteroátomos, seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno ó azufre. El anillo heterociclilo, puede encontrarse opcionalmente sustituido, de la forma que se ha definido aquí. Los ejemplos de porciones heterociclilo, incluyen a los azetidínilo, oxetanilo, pirrolidínilo, imidazolidínilo, pirazolidínilo, isoxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiazolidínilo, isotiazolidínilo, dihidropiridilo, peperidilo, piperazonilo, morfolinilo, ó tiomorfolinilo, azepínilo, dihidropirínilo, pirrolidínilo, pirazolidínilo, imidazolidínilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dihidropirínilo ó tetrahidropirínilo. Se prefieren, de una forma especial, el oxetanilo, el piridilo y el morfolinilo.

50 El término "heterocicloalquilo inferior" o "heterocicli-alquilo C₁-C₈", se refiere a grupos alquilo inferior, de al forma que se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno, del grupo alquilo, se encuentra reemplazado por un grupo heterociclilo, de la forma que se definido anteriormente, arriba. Un ejemplo preferido del grupo heterocicli-alquilo inferior, es el 3-fluoroexetan-3-ilo.

55 El término "anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado entre nitrógeno, oxígeno ó azufre", se refiere a un anillo N-heterocíclico, saturado, o parcialmente insaturado, el cual puede contener, opcionalmente, un átomo adicional de nitrógeno, oxígeno ó azufre, tal como 2,5-dihidropirrodinilo, pirrolidínilo, imiazolidínilo, pirazolidínilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiazolidínilo, isotiazolidínilo, piperidilo, piperazinilo, morfolidínilo, tiomorfolinilo, ó 3,6-dihidro-2H-piridinilo. El anillo heterocíclico, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

60 El termino "carbamoílo", se refiere al grupo -CO-NH₂.

65 El término "sales farmacéuticamente aceptables", se refiere a aquéllas sales que retienen la efectividad biológica de las sales libres o ácidos libres, los cuales no sean no deseables desde el punto de vista biológico o de otro tipo. Las sales, se forman con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y por el estilo, de una forma preferible, el ácido clorhídrico y los ácidos orgánicos,

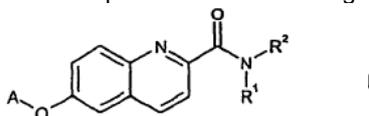
tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido maléico, el ácido malónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzóico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, la N-acetilcisteína y por el estilo. Adicionalmente, además, estas sales, pueden prepararse a partir de la adición de una base orgánica o una base inorgánica, al ácido libre. Las sales derivadas de una base orgánica, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, las sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio y por el estilo. Las sales derivadas de ácidos orgánicos, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, aminas sustituidas, incluyendo a las aminas de origen natural, a las aminas cíclicas y a las resinas básicas intercambiadoras de iones, tales como las resinas de isopropilamina, de trimetilamina, de dietilamina, de trietilamina, de tripropilamina, de etanolamina, de lisina, de arginina, de N-etilpiperidina, de piperidina y de polimina y por el estilo. Los compuestos de la fórmula I, pueden también encontrarse presentes, en forma de iones híbridos o bipolares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, particularmente preferidas, son las sales consistentes en clorhidratos.

Los compuestos de la fórmula I, pueden solvatar, como por ejemplo, hidratarse. La solvatación, puede efectuarse durante el transcurso de los procesos de fabricación, o pueden tener lugar, por ejemplo, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto, inicialmente, anhidro, de la fórmula I (hidratación). El término "sales farmacéuticamente aceptables", incluyen, también, a solvatos fisiológicamente aceptables.

Los "isómeros", son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que pueden diferir en la naturaleza de la secuencia de enlace de sus átomos, o en la forma de distribución de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la distribución de sus átomos, en el espacio, se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes simétricas, en el espejo, la una con respecto a la otra, se denominan "diastereoisómeros" y, los estereoisómeros que no son imágenes superpuestas, simétricas, en el espejo, se denominan "enantiómeros" y, algunas veces, isómeros ópticos. Un átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes no idénticos, se denomina "centro quiral".

En detalle, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula general



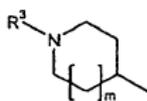
en donde,

R^1 , se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_1-C_8 , cicloalquilo ó cicloalquilquilo C_1-C_8 , en donde, el anillo de cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos, seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 y alcoxialquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , alcoxialquilo C_1-C_8 , alcoxialquilo C_1-C_8 , y heteroalquilo C_1-C_8 , en donde, el anillo de cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos, seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 y halógeno;

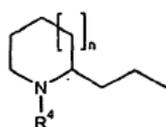
R^2 , se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_1-C_8 , cicloalquilo ó cicloalquilo C_1-C_8 , en donde, el anillo de cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos, seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 y alcoxialquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , alcoxialquilo C_1-C_8 , y heterocicloalquilo C_1-C_8 , en donde el anillo de heterociclilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos, seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 y halógeno, ó

R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene, opcionalmente, un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno ó azufre, encontrándose, el citado anillo saturado o parcialmente insaturado, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_8 , halógeno, halógenoalquilo, ciano, hidroxí, hidroxialquilo, alcoxi C_1-C_8 , oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo;

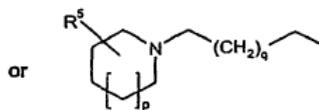
A, se selecciona entre



A1



A2



A3

en donde,

m_1 es 0, 1 ó 2;

R^3 , es alquilo C_1-C_8 ;

n , es 0, 1 ó 2;

5 R^7 , alquilo C_1-C_8 ;

p , es 0, 1 ó 2;

q , es 0, 1 ó 2;

R^5 , es hidrógeno, ó alquilo C_1-C_8 ;

10 y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos preferidos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, son aquéllos en donde, R^1 , se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_1-C_8 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo C_1-C_8 , en donde, el anillo cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos, seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo inferior ó alcoxialquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , alcoxialquilo C_1-C_8 , y heterocicloalquilo C_1-C_8 , en donde, el anillo heterociclilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 ó alquilo C_1-C_8 .

Son más preferidos, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde, R^1 , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo C_1-C_8 , donde, el anillo cicloalquilo, puede encontrarse insustituido, o sustituido por alcoxialquilo inferior, alcoxialquilo C_1-C_8 , y heterocicloalquilalquilo inferior, en donde, el anillo heterociclilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 , ó halógeno, y R^2 , es hidrógeno ó alquilo C_1-C_8 .

20 Se prefieren, especialmente, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R^1 y R^2 , son alquilo C_1-C_8 .

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, son aquéllos, en donde, R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico saturado, o parcialmente insaturado, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, el cual contiene, adicionalmente, un heteroátomo adicional, seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, encontrándose el citado anillo heterocíclico, insustituido, o parcialmente sustituido, con uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxí, hidroxialquilo, alcoxi C_1-C_8 , oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo.

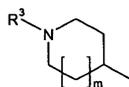
35 Son compuestos preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico saturado, o parcialmente insaturado, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, el cual contiene, adicionalmente, un heteroátomo adicional, seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, encontrándose el citado anillo heterocíclico, insustituido, o parcialmente sustituido, con uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxí, alcoxi C_1-C_8 , oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo.

45 Son compuestos más preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico saturado, o parcialmente insaturado, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, el cual contiene, adicionalmente, un heteroátomo adicional, seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, encontrándose el citado anillo heterocíclico, insustituido, o parcialmente sustituido, con uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxí, alcoxi C_1-C_8 y oxo.

50 Son compuestos todavía más preferidos de la fórmula I, aquéllos, en donde, R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno, al cual se encuentran éstas unidas, forman un grupo consistente en morfolina, piperidina, 2,5-dihidropirrol, pirrolidina, azepan, piperazina, azetidina, tiomorfolina, y 3,6-dihidro-2H-piridina, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxí, alcoxi C_1-C_8 y oxo.

55 Se prefieren, especialmente, los compuestos de la fórmula I, en donde, R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno, al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, seleccionado de entre morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 3,6-dihidro-2H-piridinilo, piperidinilo, 2-metilpiperidinilo, 3-metilpiperidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 4,4-difluoropiperidinilo, 2,5-dihidropirrolilo, 4-metilpiperidinilo, pirrolidinilo, 2-metilpirrolidinilo, 2-trifluorometilpirrolidinilo, 2-cianopirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo y azetidínulo.

60 Adicionalmente, además, los compuestos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, en donde, A, significa



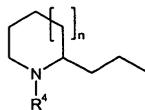
A1

y en donde, m, es 0, 1 ó 2, y R³, es alquilo C₁-C₈, son los que se prefieren.

De entre este grupo, se prefieren aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, m, es 0, significando, ello, que los grupos pirrolidina, son los que se prefieren.

Un grupo adicionalmente preferido, incluye a aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, m, es 1, significando, ello, que los grupos piperidina, son los que se prefieren.

Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, en donde, A, significa

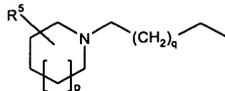


A2

y en donde, n, es 0, 1 ó 2; y R⁴, es alquilo C₁-C₈, siendo más preferidos, aquéllos compuestos, en donde, n, es 0, significando, ello, que los derivados de pirrolidina, son más preferibles.

15

Son compuestos adicionalmente preferidos de la presente invención, aquéllos, en donde, A, significa



A3

20 en donde, p, es 0 ó 2; q, es 0, 1 ó 2; y R⁵, es hidrógeno ó es alquilo C₁-C₈.

Dentro de este grupo, se prefieren aquellos compuestos de la fórmula I, en donde, p, es 1, significando, ello, que los grupo piperidina, son los que se prefieren. Son especialmente preferidos, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, p, es 1, y q, es 1.

25

Se prefieren, adicionalmente, los compuestos, en donde, R⁵, es hidrógeno.

Los ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula I, son los siguientes:

- 30 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
 (2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 Etil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 Tert.-butilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico tert.-butilamida,
 Ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 35 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,
 (4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona,
 (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1 clorhidrato,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
 40 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 etil-(2-metoxietil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 azetidín-1-il-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 (3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 (3-fluoro-oxetan-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 45 (1-metoximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 [2-(tetrahidropiran-4-il)-etil]-amida del ácido {6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-morfolin-il-metanona,
 ciclohexil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 50 (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
 (R)-1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,

(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 Dimetilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 (2,5-dihidro-pirrol-1-il)-(6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il)-metanona,
 ([6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
 5 etil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 ([6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
 [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 tert.-butilamida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 diclopropilmetil-propil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 10 {[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,
 [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona,
 Isopropil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
 [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 15 etil-(2-metoxietil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 azetidin-1-il-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 (3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 (3-fluoro-oxetan-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 (1-metoximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 20 [2-(tetrahidropiran-4-il)-etil]-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 (4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 (4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 25 morfolin-4-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 (2-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico,
 [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 (2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 30 etil-(2-metoxietil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico,
 azetidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 (3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 ciclohexil-metil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico,
 35 ácido (1-metoximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico,
 (3-fluoro-oxetan-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido (3-fluoro-oxetan-3-
 ilmetil)-amida,
 [2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico,
 (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico,
 40 (2-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
 (R)-1-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 (4-metil-piperidin-1-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il]-metanona,
 45 {6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona,
 (R)-1-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il]-metanona,
 (4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il]-metanona,
 {6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il}-morfolin-4-il-metanona,
 50 azetidin-1-il-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il]-metanona,
 [2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-amida del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico,
 (3-fluoro-oxetan-3-ilmetil)-amida del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico,
 (2-metil-pirrolidin-1-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il]-metanona,
 (S)-1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 55 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
 (4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 isobutil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 ciclohexil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

60 Son compuestos particularmente preferidos de la fórmula I de la presente invención, los siguientes:

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 65 azetidin-1-il-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 (3-fluoro-oxetan-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,

(1-metoximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
 (R)-1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 azetidín-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 5 (R)-1-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (S)-1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

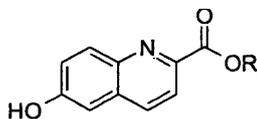
Adicionalmente, además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, y los ésteres
 10 farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, constituyen, individualmente, formas preferidas de
 presentación de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I, pueden formar sales de adición de ácidos, con ácidos tales como los consistentes
 en ácidos convencionales farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, fosfato,
 15 acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartrato y metanosulfonato. Se
 prefieren las sales consistentes en clorhidratos. Los solvatos e hidratos de los compuestos de la fórmula I, y sus
 sales, forman también parte de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I, pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos, y pueden existir en la
 20 forma de enantiómeros óptimamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos,
 diastereoisómeros óptimamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos, o mezclas de
 racematos diastereoisoméricos. Las formas óptimamente activas, pueden obtenerse, por ejemplo, mediante
 resolución de los racematos, mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un
 absorbente quirál o eluyente). La invención, abarca la totalidad de estas formas.

Se apreciará el hecho de que, los compuestos de la fórmula general I, en esta invención, pueden derivatizarse a
 25 grupos funcionales, para proporcionar derivados, los cuales sean capaces de una retro-conversión al compuesto
 progenitor, in vivo. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, los cuales sean capaces de
 producir los compuestos progenitores de la fórmula general I, in vivo, se encuentran, también, dentro del ámbito de
 la presente invención.

Un aspecto adicional de la presente invención, es el procedimiento para la fabricación de los compuestos de la
 30 fórmula I, tal como se ha definido anteriormente, arriba, procedimiento éste, el cual comprende
 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



II

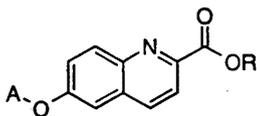
35

en donde, R, es alquilo C₁-C₈,
 con un alcohol de la fórmula III

40

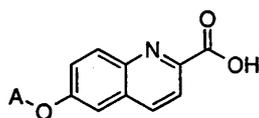


en donde, A; es tal y como se ha definido aquí, anteriormente, arriba,
 45 en presencia de una trialkilfosfina o trifenilfosfina, y un compuesto diazótico, para obtener un compuesto de la
 fórmula IV



IV

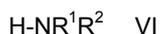
y convertir el éster de la fórmula IV, en el ácido de la fórmula V



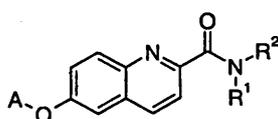
V

bajo unas condiciones ácidas o básicas,
y acoplar el compuesto de la fórmula V, con una amina de la fórmula VI

5



en donde, R^1 y R^2 , son tal y como se han definido anteriormente, arriba, con la ayuda de un agente de acoplamiento,
10 bajo unas condiciones básicas, para obtener un compuesto de la fórmula I



I

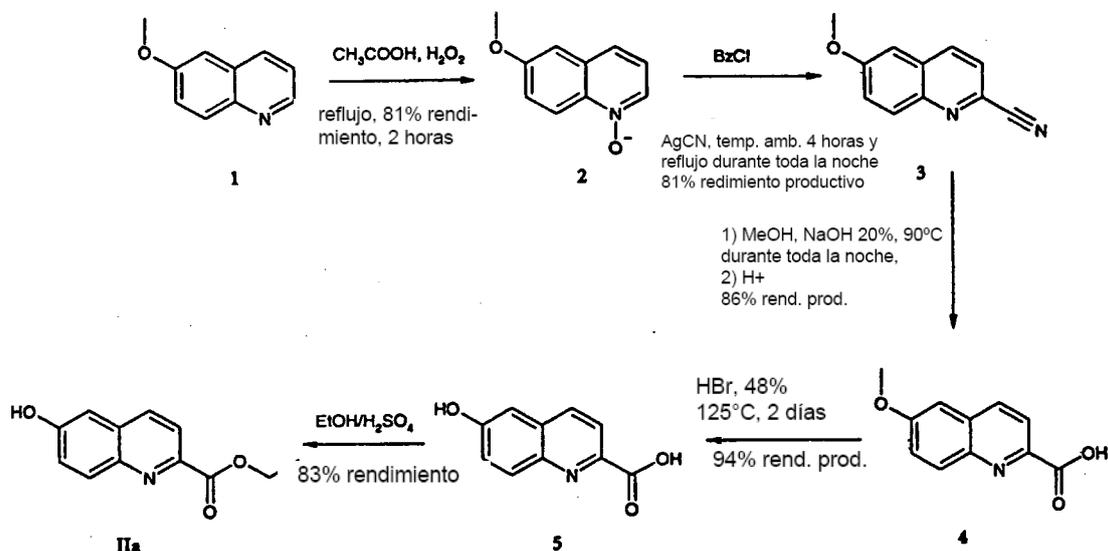
en donde, A, R^1 y R^2 , son tal y como se han definido anteriormente, arriba.
y, en caso deseado,

15 convertir el compuesto obtenido, en una sal farmacéuticamente aceptable.

Los agentes de acoplamiento, para la reacción de los compuestos de la fórmula V, con aminas de la fórmula VI, son,
por ejemplo, N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-
20 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido
hexafluorofosfato, (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), o tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-
tetrametiluronio (TBTU).

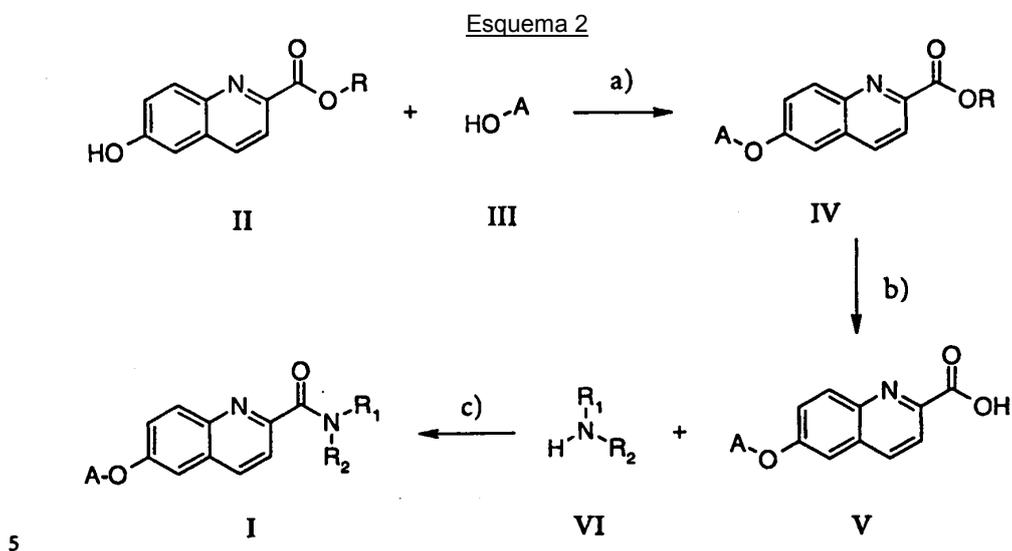
En mayor detalle, los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse mediante los procedimientos proporcionados
posteriormente, a continuación, mediante los procedimientos proporcionados en los ejemplos, o mediante
25 procedimientos análogos. Las condiciones apropiadas de reacción, para las etapas individuales de reacción, son
conocidas, para una persona especializada en el arte especializado de la técnica. Los materiales de partida, o bien
se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos pueden prepararse mediante procedimientos
análogos a los procedimientos proporcionados posteriormente, a continuación, mediante los procedimientos
descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos, o mediante procedimientos que son conocidos, en
30 el arte especializado de la técnica.

Esquema 1



Los compuestos de la fórmula II, pueden fabricarse, partiendo de una 6-metoxi-quinolina (1), comercialmente disponible en el mercado, la cual puede convertirse en óxido de N 2, mediante la reacción con peróxido de hidrógeno, y un disolvente, tal como el ácido acético, bajo una condiciones de reflujo. El óxido de 6-metoxi-quinolina 1, se hace reaccionar con cianuro de plata y cloruro de benzoílo, para obtener el 6-metoxi-quinolin-2-carbonitrilo 3, vía modificación de la reacción de Reisset'sche (Ber., 38, 1610 (1905). La hidrólisis del grupo ciano, puede llevarse a cabo mediante el empleo de un medio ácido o básico. Encontramos que es conveniente el utilizar una base, como el hidróxido sódico y, después un tratamiento ácido de la mezcla, para obtener el correspondiente ácido 6-metoxi-quinolin-2-carboxílico 4. La retirada del grupo metilo, con un ácido, como el ácido bromhídrico, al 48% en agua, proporciona el ácido 6-hidroxi-quinolin-2-carboxílico (5). El ácido, puede esterificarse con un alcohol, tal como el etanol, y un ácido, tal como el ácido sulfúrico, con objeto de proporcionar el éster del ácido 6-hidroxi-quinolin-2-carboxílico II, como por ejemplo, el éster del ácido 6-hidroxi-quinolin-2-carboxílico (IIa).

La preparación de compuestos de la fórmula I de la presente invención, pueden llevarse a cabo, en rutas o vías sintéticas, secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención, se muestran en los esquemas que se facilitan a continuación. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes, son conocidos, para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procedimientos, tienen el significado proporcionado anteriormente, arriba, a menos de que se indique lo contrario.



Los compuestos de la fórmula general I, pueden prepararse en concordancia con el esquema 2, de la forma que se describe a continuación:

a) Las síntesis de ésteres, se encuentran ampliamente descritas en la literatura y, los procedimientos, son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Transformaciones orgánicas comprensivas: Una guía para las preparaciones de grupos funcionales, 2ª edición), Richard C. Larock, John Wiley & Sons, New York, N.Y. 1999). La transformación, puede efectuarse procediendo a emplear unas condiciones de reacción que son usualmente utilizadas en la denominada "Mitsunobu reaction" (Reacción de Mitsunobu), la cual es conocida, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y se encuentra ampliamente descrita (Hughes, David, L., The Mitsunobu reaction. Organic Reactions, New York, 1992 42 335-656). Encontramos que es conveniente el proceder a acoplar un éster de la fórmula II con alcoholes de la fórmula III (los cuales, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos son accesibles, mediante procedimientos descritos en referencias, o mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica; de la forma que sea apropiada), bajo condiciones ácidas, empleando una fosfina, tal como una trialquilfosfina, como por ejemplo, la tributilfosfina ((n-Bu)₃P), la trifenilfosfina, (Ph₃P) y por el estilo, y un compuesto diazótico, tal como el azodicarboxilato de dietilo (DEAD), el azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (opcionalmente, enlazado con polímero), la tetrametilazodicarboxamida, y por el estilo, en un disolvente comercialmente utilizado en tales tipos de transformaciones, como el tetrahidrofurano, el tolueno, el diclorometano y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a lo referente a la naturaleza del disolvente utilizado en esta etapa, con la condición de que, éste no tenga efectos adversos en la reacción, o en los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierta extensión. La reacción, puede tener lugar dentro de unos amplios márgenes de temperatura y, la temperatura precisa de la reacción, no es crítica para la invención. Encontramos que es conveniente el proceder a llevar a cabo la reacción, procediendo a calentar desde la temperatura ambiente hasta

la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo que va desde 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, con objeto de obtener los compuestos de la fórmula IV.

5 b) La hidrólisis de ésteres, se encuentra ampliamente descrita en la literatura y, los procedimientos, son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica (para la condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a dichas reacciones, véase por ejemplo:) La transformación, puede efectuarse mediante el empleo de un medio ácido o básico. Encontramos que es conveniente el utilizar unas condiciones
10 ácidas, empleando un ácido tal como el HCl, y un disolvente, tal como el dioxano, THF ó por el estilo. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a lo referente a la naturaleza del disolvente utilizado en esta etapa, con la condición de que, éste no tenga efectos adversos en la reacción, o en los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierta extensión. La reacción, puede tener lugar dentro de unos amplios márgenes de temperatura y, la temperatura precisa de la reacción, no es crítica para la invención. Encontramos que
15 es conveniente el proceder a llevar a cabo la reacción, procediendo a calentar desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo que va desde 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, con objeto de obtener los compuestos de la fórmula VI.

20 c) El acoplamiento de ácidos carboxílicos con aminas, de encuentra ampliamente descrito en la literatura y, los procedimientos, son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Transformaciones orgánicas comprensivas: Una guía para las preparaciones de grupos funcionales, 2ª edición), Richard C. Larock, John Wiley & Sons, New York, N.Y. 1999). Los ácidos 6-alcoxi-quinolin-2-carboxílicos de la fórmula IV, pueden transformarse en la respectiva amida, mediante el acoplamiento con una amina V (la cual, o bien se encuentra comercialmente disponible, en el mercado, o bien, ésta es accesible mediante los procedimientos descritos en las referencias o mediante los procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica; de la forma que se crea apropiada), mediante la utilización de agentes de acoplamiento. Así, por ejemplo, para realizar tales tipos de transformaciones, pueden igualmente utilizarse reactivos de acoplamiento tales como N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (EDCI), 1-[bis(dimetilamino) metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido hexafluorofosfato (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), y por el estilo. Encontramos que es conveniente, el proceder a llevar a cabo la reacción, en un disolvente tal como la dimetilformamida (DMF), y en presencia de una base. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a lo referente al disolvente a ser empleado, con la condición de que, éste, no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierta extensión. Los ejemplos de disolventes apropiados, incluyen: DMF (dimetilformamida, diclorometano (DCM), dioxano, THF (tetrahidrofurano)
40 y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a lo referente a la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción, puede igualmente utilizarse aquí. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen a la trietilamina y a la diisopropilamina, y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de unos amplios márgenes de temperatura y, la temperatura precisa de la reacción, no es crítica para la invención. Encontramos que es conveniente el proceder a llevar a cabo la reacción, procediendo a calentar desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo que va desde 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, con objeto de obtener los derivados de la fórmula I.

50 Tal y como se describe anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I de la presente invención, pueden utilizarse como medicamentos, para el tratamiento y / o prevención de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de los receptores de H3. Los ejemplos de tales tipos de enfermedades, incluyen, aunque de una forma limitativa en cuanto a éstas, a la obesidad, el síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluyendo a la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria asociada con la edad, trastorno cognitivo suave, déficit cognitivo, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis o enfermedad del movimiento, y trastornos del sueño, incluyendo a la narcolepsia y otras enfermedades, incluyendo al asma, la alergia, respuestas alérgicas inducidas por vía aérea, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. El uso como medicamento para el tratamiento y / o prevención de la obesidad, es el que se prefiere.

La invención, se refiere por lo tanto, a composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden un compuesto, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y un portador y / o adyuvante, farmacéuticamente aceptable.

65 Adicionalmente, además, la invención, se refiere a compuestos tal y como se han definido anteriormente, arriba, para su uso como sustancias terapéuticamente activas, particularmente, como sustancias terapéuticamente

activas, para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores de H3. Los ejemplos de tales tipos de enfermedades, incluyen, aunque de una forma limitativa en cuanto a éstas, a la obesidad, el síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluyendo a la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria asociada con la edad, trastorno cognitivo suave, déficit cognitivo, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adición, cinetosis o enfermedad del movimiento, y trastornos del sueño, incluyendo a la narcolepsia y otras enfermedades, incluyendo al asma, la alergia, respuestas alérgicas inducidas por vía aérea, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

La invención, permite el tratamiento y / o prevención de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores de H3. Los ejemplos de tales tipos de enfermedades, incluyen, aunque de una forma limitativa en cuanto a éstas, a la obesidad, el síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluyendo a la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria asociada con la edad, trastorno cognitivo suave, déficit cognitivo, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adición, cinetosis o enfermedad del movimiento, y trastornos del sueño, incluyendo a la narcolepsia y otras enfermedades, incluyendo al asma, la alergia, respuestas alérgicas inducidas por vía aérea, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Un procedimiento para el tratamiento y / o prevención de la obesidad, es el que se prefiere.

La invención, se refiere, adicionalmente, al uso de compuestos de la fórmula I, tal y como éstos se han descrito anteriormente, arriba, para el tratamiento y / o prevención de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores de H3. Los ejemplos de tales tipos de enfermedades, incluyen, aunque de una forma limitativa en cuanto a éstas, a la obesidad, el síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluyendo a la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria asociada con la edad, trastorno cognitivo suave, déficit cognitivo, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adición, cinetosis o enfermedad del movimiento, y trastornos del sueño, incluyendo a la narcolepsia y otras enfermedades, incluyendo al asma, la alergia, respuestas alérgicas inducidas por vía aérea, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. El uso de compuestos de la fórmula I, de la forma que éstos se han definido anteriormente, arriba, para el tratamiento y / o prevención de la obesidad, es el que se prefiere.

Adicionalmente, además, la invención, se refiere al uso de compuestos de la fórmula I, de la forma que éstos se han definido anteriormente, arriba, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y / o prevención de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores de H3. Los ejemplos de tales tipos de enfermedades, incluyen, aunque de una forma limitativa en cuanto a éstas, a la obesidad, el síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluyendo a la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria asociada con la edad, trastorno cognitivo suave, déficit cognitivo, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adición, cinetosis o enfermedad del movimiento, y trastornos del sueño, incluyendo a la narcolepsia y otras enfermedades, incluyendo al asma, la alergia, respuestas alérgicas inducidas por vía aérea, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. El uso de compuestos de la fórmula I, de la forma que se describen anteriormente, arriba, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y / o prevención de la obesidad, es el que se prefiere.

Tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, poseen unas propiedades farmacológicas valiosas. De una forma específica, se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son buenos antagonistas y / o agonistas inversos de receptores de la histamina 3 (H3R).

El siguiente test de ensayo, se llevó a cabo, con objeto de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I).

Ensayo de enlace con ^3H -(R) α -metilistamina

Los experimentos de enlace o unión, a saturación, se realizaron utilizando membranas de HR3-CHO, preparadas según se describe en Takahashi, K, Tokita, S., Kotani, H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218.

Se procedió a incubar una cantidad apropiada de membrana (60 a 80 μg proteína /pozo), con una concentración incrementante de ^3H -(R) α -metilistamina clorhidrato (0,10 a 10 nM). Se determinó un enlace no específico, utilizando un exceso correspondiente a un factor de 200 veces, de ^3H -(R) α -metilistamina bromohidrato (500 nM de concentración final). La incubación, se llevó a cabo a la temperatura ambiente (en palcas de pozos profundos, procediendo a agitar durante un transcurso de tiempo de tres horas). El volumen final de cada hoyo, era de 250 μl . A

la incubación, le siguió una rápida filtración sobre filtros de GF/B (pre-empapados con 100 μ l de 0,5% PEI en Tris 50 mM, agitando, a una velocidad angular de 200 revoluciones por minuto, durante un transcurso de tiempo de dos horas. El filtrado, se realizó utilizando un recolector celular, y las placas de filtrado, se lavaron, a continuación, cinco veces, con un tampón de lavado, enfriado con hielo, que contenía 0,5 M NaCl. Después de la recolección, las

5 placas, se secaron a una temperatura de 55°C, durante un transcurso de tiempo de 60 minutos y, a continuación, se procedió a añadir líquido de centelleo (Microscint 40, 40 microlitros cada pozo) y, la cantidad de radioactividad, en el filtro, se determinó mediante un contador superior del tipo Packard top-counter, después de proceder a agitar las placas, durante un transcurso de tiempo de dos horas, a una velocidad angular de 200 revoluciones por minuto, a la temperatura ambiente.

10 Tampón de enlace: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 y 5 mM MgCl₂ x 6H₂O pH 7,4. Tampón de lavado: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 y 5 mM MgCl₂ x 6H₂O y 0,5 M NaCl pH 7,4.

15 Mediciones de afinidad de los agonistas inversos de H3R: doce concentraciones incrementantes (correspondientes a valores comprendidos dentro de unos márgenes que van de 10 μ M a 0,2 nM) de los compuestos seleccionados, se sometieron a test de ensayo, siempre en experimentos de enlace competitivos, utilizando la membrana de la línea celular HR3-CHO humana. Se procedió a incubar una cantidad apropiada de proteína, por ejemplo, aproximadamente enlace o unión de 500 cpm de RAMH a Kd, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente, en un volumen total de 250 μ l, en placas de 96 pozos, en presencia de ³H(R) α -metilhistamina (concentración final 1 nM = Kd). El enlace no específico, se determinó utilizando un exceso de 200 veces de ³H(R) α -metilhistamina bromhidrato.

20 Todos los compuestos se sometieron a test de ensayo, a un concentración simple, por duplicado. Los compuestos que mostraban una inhibición de [³H]-RAMH de más de un 50%, se sometieron otra vez a test de ensayo, para determinar el valor de IC₅₀, en un experimento individual de dilución. Los Ki's, se calcularon a partir del IC₅₀, basándose en la ecuación de Prusoff (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973).Biochem Pharmacol 22, 2099 – 3108).

25 Los compuestos de la presente invención, exhiben unos valores de Ki, correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 1000 nM, de una forma preferible, desde aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 1000 nM, de una forma preferible, desde aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 100 nM y, de una forma más preferible, desde aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 30 nM. La tabla que se facilita a continuación, muestra los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	K _i (nM)
Ejemplo 2	200
Ejemplo 14	78
Ejemplo 64	450

35 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como medicamentos, como por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Éstos pueden administrarse, por ejemplo, peroralmente, como por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, o tópicamente, por ejemplo, en forma de ungüentos, de cremas o de aceites.

40 La producción de preparaciones farmacéuticamente aceptables, puede realizarse de una forma que será familiar para cualquier persona experta en el arte especializado de la técnica, o llevando a los descritos compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, a una forma galénica de administración, conjuntamente con materiales portadores o de soporte apropiados, no tóxicos, inertes, farmacéuticamente aceptables y, en caso deseado, adyuvantes farmacéuticos usuales.

45 Los materiales portadores o de soporte, apropiados, no son únicamente materiales portadores inorgánicos, sino también, materiales portadores orgánicos. Así, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o los derivados de éste, el talco, el ácido esteárico, o sus sales, pueden utilizarse como materiales portadores o de soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas de gelatina dura. Los materiales portadores o de soporte apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semilíquidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, no se requieren, no obstante, ningún portador o soporte, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales portadores o de soporte, para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y por el estilo. Los materiales portadores o de soporte apropiados, para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales portadores o de soporte apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales portadores o de soporte para las preparaciones tópicas son, los glicéridos, los glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles, y derivados de celulosa.

Los estabilizadores, agentes humectantes y emulsionantes, agentes promotores de consistencia, agentes promotores del sabor (condimentos), las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los estabilizantes, los colorantes y agentes enmascarantes, y los antioxidantes, usuales, entran en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

5 La dosificación de los compuestos de la fórmula (I), puede variar dentro de unos amplios límites, dependiendo de la enfermedad a ser controlada, la edad y las condiciones individuales del paciente y el modo de administración, y se adaptará, por supuesto, a los requerimientos individuales de cada caso particular. Para los pacientes adultos, entra en consideración una dosificación diaria que va desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, especialmente, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg. En dependencia de la dosificación, es conveniente el proceder a administrar la dosificación diaria en varias unidades de dosificación.

15 Las preparaciones farmacéuticas, contienen, de una forma conveniente, aproximadamente 0,1 – 500 mg, de una forma preferible, 0,5 – 100 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

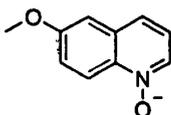
Los ejemplos que se facilitan a continuación, sirven para ilustrar la presente invención, en mayor detalle. Éstos no pretenden, no obstante, limitar en modo alguno su alcance.

Ejemplos

20 Intermediario 1

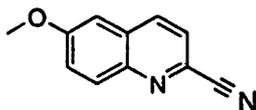
Éster etílico del ácido 6-hidroxi-quinolin-2-carboxílico

25 a) 1-óxido de 6-metoxi-quinolina



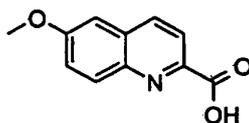
30 Se procedió a disolver 6-metoxi-quinolina (15 g, 0,094 mol) en ácido acético (97 ml), y se trató con peróxido de hidrógeno (37 ml). La mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de la evaporación hasta secado, se añadieron 100 ml de agua al residuo, hasta que apareció un precipitado. El filtrado y el lavado con agua, proporcionó un precipitado de color amarillo, el cual se secó, bajo la acción de vacío, para proporcionar 13,5 g del compuesto del epígrafe como un sólido de color amarillo claro (82 %). MS (m/e): 176,3 (M+H)⁺.

35 b) 6-Metoxi-quinolin-2-carbonitrilo



40 Se procedió a tratar el 1-óxido de 6-metoxi-quinolina (13,48 g, 0,076 mol) en 30 ml cloroformo, con 3,87 g (0,028 mol) de cloruro de benzoilo y 3,65 g (0,027 mol) de cianuro de plata. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, a la temperatura ambiente, y se agitó a reflujo, durante un transcurso de tiempo adicional de 14 horas. después de la evaporación del disolvente, a una mitad del volumen, la mezcla, se enfrió a una temperatura de 0°C, y apareció un precipitado de sal de plata. La mezcla, se filtró y, la solución, se concentró y, el residuo sólido, se lavó con éter dietílico, y se secó, bajo la acción del vacío, para proporcionar 11 g (82 %) del compuesto del epígrafe como un sólido de color marrón claro. MS (m/e)= 185,3 (M+H)⁺.

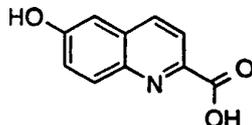
45 c) Ácido 6-metoxi-quinolin-2-carboxílico



50 Se procedió a tratar el 6-metoxi-quinolin-2-carbonitrilo (9,3 g, 0,050 mol) en 96 ml metanol con 240 ml de 20% NaOH y, la mezcla, se calentó a una temperatura de 120 °C en un tubo hermetizado, durante el transcurso de toda la noche. Después de calentar a una temperatura de 0 °C, apareció un precipitado. Se procedió a filtrar la mezcla, para conseguir una sal de sodio, la cual, se suspendió en agua. Se añadió HCL al 25%, hasta un valor pH de 3 – 4, para conseguir el ácido como un precipitado, el cual se secó y se filtró, bajo la acción de vacío. El líquido madre de la primera filtración, se acidificó con HCl al 25%, hasta que apareció un precipitado. El precipitado, se filtró y, el

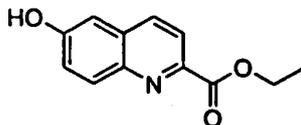
sólido, se lavó en agua, y se secó, bajo la acción del vacío, para proporcionar 9,6 g (86 %) del compuesto del epígrafe como un sólido de color marrón claro. MS (m/e)= 204 (M+H)⁺.

5 d) Ácido 6-hidroxi-quinolin-2-carboxílico



Se procedió a suspender el ácido 6-metoxi-quinolin-2-carboxílico (4 g, 0,019 mol), en ácido bromhídrico al 48% en agua (80 ml) y la mezcla, se calentó a una temperatura de 125 °C durante el transcurso de toda la noche. Después de calentar a una temperatura de 0 °C, se procedió a añadir hidróxido amónico, hasta que, el pH, era de una valor de 3 – 4 y, el compuesto, precipitó. Se procedió a filtrar el sólido, éste se lavó con agua, y se secó bajo la acción del vacío, para proporcionar 3,5 g (0,0185 mol, 97% del valor teórico) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo. MS (m/e)= 190,1 (M+H)⁺.

15 e) Éster etílico del ácido 6-hidroxi-quinolin-2-carboxílico

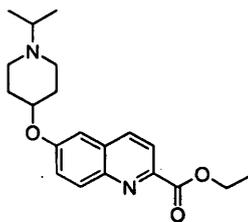


Se procedió a disolver el ácido 6-hidroxi-quinolin-2-carboxílico (2,3 g, 0,012 mol), en etanol absoluto (150 ml). Se añadió ácido sulfúrico (0,550ml, 0,0096 mol) y, la mezcla se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Después de calentar a la temperatura ambiente, el etanol, se evaporó, y se añadieron 60 ml de acetato de etilo, y 50 ml de agua enfriada. El valor pH, se ajustó a un valor de 7, con NaHCO₃ sólido. La extracción y la concentración de la fase orgánica, proporcionaron el producto del epígrafe como un sólido de color amarillo claro, el cual se utilizó para las siguientes etapas, sin ninguna purificación (2,1 g, 81% del valor teórico). MS (m/e)= 218,4 (M+H)⁺.

25 Intermediario 2

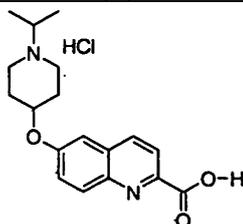
Clorhidrato 1:1 del ácido (6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico

30 a) Éster etílico del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico



Se procedió a agitar una mezcla de 1 g (0,0046 mol) de éster etílico del ácido 6-hidroxi-quinolin-2-carboxílico, 2,4 g (0,0092 mol) de trifetilfosfina (Fluka), 2,4 g (0,0092 mol) de 1-isopropil-piperidin-4-ol y 1,6 ml (0,0092 mol) de di-azodicarboxilato de tert.-butilo al 40% en tolueno en 100 ml THF, durante un prologando transcurso de tiempo, a una temperatura de 35°C. La mezcla, se filtró, a través de un tampón de sílice, y se lavó con 30 ml THF. La mezcla se evaporó hasta secado, y se purificó sobre sílice, eluyendo con un gradiente de DCM/ MeOH 98/2. Las fracciones del producto, se evaporaron y, el residuo, se trituró con éter dietílico, para proporcionar, después del secado, bajo la acción del vacío, 1,3 mg (83 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco.. MS (m/e): 343,3 (M+H)⁺.

40 b) Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico

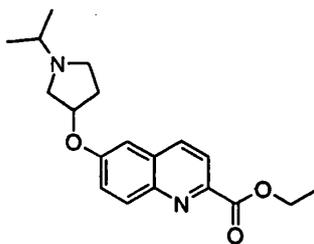


Se procedió a disolver el éster etílico del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico (1,1 g, 0,0033 mol), en dioxano (25 ml). Se añadió HCl al 37% (2,06 ml, 0,066 mol) y, la mezcla, se agitó a una temperatura de 85 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Se evaporó el dioxano, y se utilizó tolueno (3 x 15 ml), para eliminar el agua restante, mediante destilación azeotrópica. Después de la evaporación del tolueno, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo, después del secado, bajo la acción del vacío (1,3 g, 100% del valor teórico). MS (m/e)= 315,2 (M+H)⁺.

Intermediario 3

10 Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico

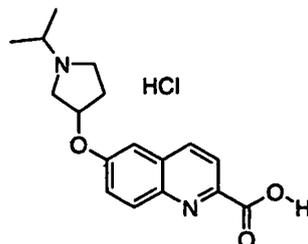
a) Éster etílico del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico



15 Se procedió a agitar una mezcla 0,960 g (0,0044 mol) de éster etílico del ácido 6-hidroxi-quinolin-2-carboxílico, 2,32 g (0,0088 mmol) of trifenilfosfina (Fluka), 0,739g (0,0057 mmol) de 1-isopropil-3-pirrolidinol y 1,61 ml (0,0088 mmol) de di-azacarboxilato de tert.-butilo al 40% en tolueno en 100 ml THF, durante un prolongado transcurso de tiempo, a una temperatura de 35 °C. La mezcla, se filtró, a través de un tampón de sílice, y se lavó con 30 ml de THF. La mezcla se evaporó hasta secado, y purificó sobre sílice, eluyendo con un gradiente de CM/MeOH98/2. La fracciones del producto, se evaporaron y, el residuo, se trituró con éter dietílico, para proporcionar, después del secado bajo la acción del vacío, 1,35 g (94 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 329,3 (M+H)⁺.

20

b) Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico



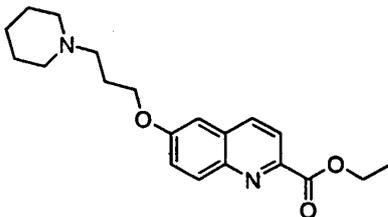
25 Se procedió a disolver el éster etílico del ácido 6-(1-Isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico (0,5 g, 0,002 mol) en dioxano (20 ml). Se añadió HCl al 37% (0,94 ml, 0,03 mol) y, la mezcla se agitó a una temperatura de 85 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El dioxano, se evaporó, y se utilizó tolueno (3 x 15 ml), para eliminar el agua restante, mediante destilación azeotrópica. Después de la evaporación del tolueno, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido o de color amarillo, después del secado, bajo la acción del vacío, (0,570 g, 100 % del valor teórico). MS (m/e)= 301,2 (M+H)⁺.

30

Intermediario 4

35 Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico

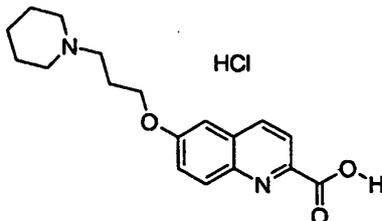
a) Éster etílico del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico



Se procedió a agitar una mezcla de 0,400 g (0,002 mol) de éster etílico del ácido 6-hidroxi-quinolin-2-carboxílico, 0,966 g (0,004 mmol) de trifetilfosfina (Fluka), 0,396 g (0,003 mmol) de 3-piperidin-1-il-propan-1-ol y 0,68 ml (0,004 mmol) de di-azodicarboxilato de tert.-butilo al 40% en tolueno en 40 ml THF, durante un prolongado transcurso de tiempo, a una temperatura de 35 °C. La mezcla, se filtró a través de un tampón de sílice, y se lavó con 30 ml de THF.

5 La mezcla, se evaporó hasta secado, y se purificó sobre sílice, eluyendo con un gradiente de DCM/ MeOH/NH₄OH desde 97/3/0,5 hasta 90/10/0,5. Las fracciones del producto, se evaporaron y, el residuo, se trituró con éter dietílico, para proporcionar, después del secado, bajo la acción del vacío, 0,600 g (93 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 343,3 (M+H)⁺.

10 b) Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico

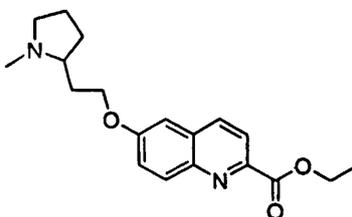


15 Se procedió a disolver el éster etílico del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico (0,6 g, 0,002 mol), en dioxano (20 ml). Se añadió HCl al 37% (1,08 ml, 0,035 mol) y, la mezcla, se agitó a una temperatura de 85 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. Se evaporó el dioxano y, se utilizó tolueno (3 x 10 ml), para eliminar el agua restante, mediante destilación azeotrópica. Después de la evaporación, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo, después del secado, bajo la acción del vacío, (0,592 g, 96% del valor teórico). MS (m/e) = 315,3(M+H)⁺.

20 Intermediario 5

Clorhidrato 1:1 del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico

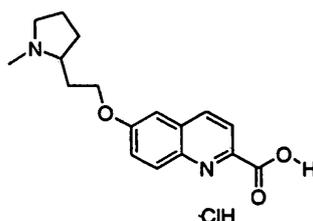
25 a) Éster etílico del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico



30 Se procedió a agitar una mezcla de 0,400 g (0,002 mol) de éster etílico del ácido 6-hidroxi-quinolin-2-carboxílico, 0,966 g (0,004 mmol) de trifetilfosfina (Fluka), 0,396 g (0,003 mmol) de 1-metil-2-pirrolidinetanol y 0,68 ml (0,004 mmol) di-azodicarboxilato de tert.-butilo al 40% en tolueno en 40 ml THF, durante un prolongado transcurso de tiempo, a una temperatura de 35 °C. La mezcla, se filtró a través de un tampón de sílice, y se lavó con 30 ml de THF. La mezcla, se evaporó hasta secado, y se purificó sobre sílice, eluyendo con un gradiente de DCM/ MeOH/NH₄OH desde 97/3/0,5 hasta 90/10/0,5. Las fracciones del producto, se evaporaron y, el residuo, se trituró con éter dietílico,

35 para proporcionar, después del secado, bajo la acción del vacío, 0,317 g (53 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS (m/e): 329,2 (M+H)⁺.

b) Clorhidrato 1:1 del ácido 6-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico



40 Se procedió a disolver el éster etílico del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico (0,310 g, 0,001 mol) en dioxano (10 ml). Se añadió HCl al 37% (0,580 ml, 0,019 mol) y, la mezcla, se agitó a una temperatura de 85 °C, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. El dioxano, se evaporó, y se utilizó tolueno (3 x 10 ml), para

eliminar el agua remanente, mediante destilación azeotrópica. Después de la evaporación del tolueno, el compuesto del epígrafe, se obtuvo como un sólido de color amarillo, después del secado, bajo la acción del vacío, (0,395g, 96% del valor teórico). MS (m/e)= 301,3 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 1**[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)metanona**

Se procedió a disolver el clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico (30 mg, 0,086 mmol, véase intermediario 2), en DMF (0,300 ml). Se añadió 1,1'-carbonil-diimidazol (17 mg, 0,10 mmol) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de media hora. Se añadió 4-metoxi piperidina (6 mg, 0,014 mmol) y, la mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla, se diluyó con 0,4 ml de metanol, y se sometió a purificación de HPLC preparativo, en material de fase inversa, eluyendo un gradiente de acetonitrilo / agua / trietilamina. Las fracciones del producto, se evaporaron, hasta secado, para proporcionar 4,7 mg (14 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color marrón claro. MS (m/e): 412,4 (MH⁺, 100%).

En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, se sintetizaron derivados adicionales, a partir del clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico, y las respectivas aminas. Los resultados, se muestran en la tabla 1, y comprenden los ejemplos 2 a 26.

Tabla 1

Nº	Nº systemático	MW	Materiales de partida	MW encontrado (M+H) ⁺
2	(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[6-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona	356,4	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 5-dihidropirrol (comercialmente disponible en el mercado)	366,4
3	Etil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico	355,48	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y etil-metil-amidal (comercialmente disponible en el mercado)	356,4
4	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)- metanona	381,52	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 2-metil-pirrolidina (comercialmente disponible en el mercado)	382,3
5	Tert.-butilamida del ácido 6-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico	369,51	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y tert.-butilamida (comercialmente disponible en el mercado)	370,3
6	Ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin- 4-iloxi)-quinolin-2- carboxílico	409,57	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y ciclopropil-metil-propil-amida (comercialmente disponible en el mercado)	410,5
7	6-(1-isopropil-piperidin- 4-iloxi)-quinolin-2-il]- (2-metilpiperidin-1- il)-metanona	395,55	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 2-metil-piperidina (comercialmente disponible en el mercado)	
8	(4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]- metanona	397,52	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 4-hidroxi-piperidina (comercialmente disponible en el mercado)	396,3
9	[6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(3-metil- piperidin-1-il)- metanona	395,55	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 3-metil-piperidina (comercialmente disponible en el mercado)	398,4
10	(3,4-dihidro-1H- isoquinolin-2-il)-[6-(3- piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]- metanona 1:1 clorhidrato	369,51	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico e isopropil-metil-amina (comercialmente disponible en el mercado)	370,4
11	[6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-tiomorfolin-4-il- metanona	399,56	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y tiomorfolina (comercialmente disponible en el mercado)	400,4

Tabla 1 (continuación)

Nº	Nº systemático	MW	Materiales de partida	MW encontrado (M+H) ⁺
12	[6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(2- trifluorometilpirrolidin-1-il)- metanona	433,49	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 2-trifluorometilpirrolidina (comercialmente disponible en el mercado)	436,4
13	Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin- 4-iloxi)-quinolin-2- carboxílico	399,53	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y etil-2-(metoxi-etil)-amina (comercialmente disponible en el mercado)	400,5
14	Azetidin-1-il-[6-(1- isopropilpiperidin-4- iloxi)-quinolin-2-il]-metanona	353,47	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y azetidina (comercialmente disponible en el mercado)	354,4
15	(3,6-dihidro-2H-piridin- 1-il)-[6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- quinolin-2-il]- metanona	379,5	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 1,2,3,6-tetrahidropiridina (comercialmente disponible en el mercado)	380,5
16	(3-fluoro- oxetan-3-ilmetil)- amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin- 4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico	411,55	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y (3-fluoro-oxetan-3-il)-metanina (comercialmente disponible en el mercado)	412,4
17	(1- metoximetilciclopropilmetil)- amida del ácido 6-(1-isopropil- piperidin- 4-iloxi)-quinolin-2- carboxílico	411,55	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y (1-metoximetilciclopropil)-metilamina (comercialmente disponible en el mercado)	412,4
18	[2-(tetrahidro- piran-4-il)-etil]-amida del ácido {6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico	425,57	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 2-(tetrahidropiran-4-il)-etilamina (comercialmente disponible en el mercado)	426,4
19	[6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]- morfolin-4-ilmetanona	383,4	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y morfolina (comercialmente disponible en el mercado)	384,3
20	Ciclohexil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin- 4-iloxi)-quinolin-2- carboxílico	409,57	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y ciclohexil-metil-amida (comercialmente disponible en el mercado)	410,6
21	(4,4-difluoro-piperidin- 1-il)-[6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]- metanona	417,497	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 4,4-difluoropiperidina (comercialmente disponible en el mercado)	418,3

Tabla 1 (continuación 2)

Nº	Nº systemático	MW	Materiales de partida	MW encontrado (M+H) ⁺
22	(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]- metanona	383,4	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 3-hidroxi-pirrolidina (comercialmente disponible en el mercado)	384,3
23	[6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]- pirrolidin-1-ilmetanona	367,49	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y pirrolidina (comercialmente disponible en el mercado)	368,2
24	(R)-1-[6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo	392,5	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y ((R)-pirrolidin-2-carbonitrilo (comercialmente disponible en el mercado)	393,3
25	(1,1-dioxo-- tiomorfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]- metanona	413,5	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y tiomorfolina (comercialmente disponible en el mercado)	432,4
26	Dimetilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin- 4-iloxi)-quinolin-2- carboxílico	341,5	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y dimetilamida(comercialmente disponible en el mercado)	342,2

Ejemplo 27

5

(2,5-Dihidro-pirrol-1-il)- [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona

En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, se sintetizó la (2,5-dihidropirrol-1-il)-[6-(1-isopropilpirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona, a partir del clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico (intermediario 3) y 2,5-dihidropirrol (comercialmente disponible en el mercado). El compuesto del epígrafe, se obtuvo, en un porcentaje del 18 % (5,7 mg), como un sólido de tonalidad blanquecina. MS (m/e): 352,5 (MH⁺, 100%).

Correspondientemente en concordancia, se sintetizaron otros derivados adicionales, a partir del clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico, y las respectivas aminas. Los resultados, se muestran en la tabla 2, y comprenden los ejemplos 28 a 46.

15

Tabla 2

Nº	Nº systemático	MW	Materiales de partida	MW encontrado (M+H) ⁺
28	([6-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)- metanona	397,52	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 4-memtoxi-piperidina	398,4
29	6-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico ácido etil-metilamida	341,45	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y (comercialmente disponible en el mercado)	342,2

Tabla 2 (continuación)

Nº	Nº systemático	MW	Materiales de partida	MW encontrado (M+H) ⁺
30	[[6-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(4- metil-piperidin-1-il)-metanona	381,52	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 4-metil-piperidina (comercialmente disponible en el mercado)	382,3
31	[6-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(2- metil-pirrolidin-1-il)-metanona	367,49	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 2-metil-pirrolidina (comercialmente disponible en el mercado)	368,3
32	6-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico quinolin-2-carboxílico ácido tert.-butilamida	355,48	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y tert.-butilamida (comercialmente disponible en el mercado)	356,4
33	Ciclopropilmetil- propil-amida del ácido 6-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico	395,55	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y ciclopropilmetil-propil-amida (comercialmente disponible en el mercado)	396,3
34	{[6-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(2- metil-piperidin-1-il)-metanona	381,52	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 2-metil-piperidina (comercialmente disponible en el mercado)	382,,3
35	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(3- metil-piperidin-1-il)-metanona	381,52	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 3-metil-piperidina (comercialmente disponible en el mercado)	382,3
36	Isopropilmetil-amida del ácido 6-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico	355,48	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico e isopropil-metil-amina (comercialmente disponible en el mercado)	356,4
37	[6-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-tiomorfolin-4-ilmetanona	385,53	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y tiomorfolina (comercialmente disponible en el mercado)	386,3
38	[6-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-metanona	421,46	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y trifluorometil-pirrolidina (comercialmente disponible en el mercado)	422,3

Tabla 2 (continuación 2)

Nº	Nº sistemático	MW	Materiales de partida	MW encontrado (M+H) ⁺
39	Etil-(2-metoxi- etil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico	385,51	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y etil-(2-metoxi-etil-amina (comercialmente disponible en el mercado)	386,4
40	Azetidin-1-il-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]- metanona	339,44	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y azetidina (comercialmente disponible en el mercado)	340,3
41	(3,6-dihidro-2H!- piridin-1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]- metanona	365,48	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 1,2,3,6-tetrahidro-piridina (comercialmente disponible en el mercado)	366,2
42	(3-fluorooxetan-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico	387,45	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y (3-fluoro-oxetan-3-il)-metanina (comercialmente disponible en el mercado)	388,3
43	(1-metoximetil-iclopropilmetil)amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico	397,52	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y (1-metoximetil-ciclopropil)-metilamina (comercialmente disponible en el mercado)	398,4
44	[2-(tetrahidro- piran-4-il)-etil]-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico	411,55	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamina	412,4
45	(4,4-difluoro-piperidin- 1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)- quinolin-2-il]- metanona	403,5	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y 4,4-difluoro-piperidina (comercialmente disponible en el mercado)	404,4
46	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]- morfolin-4-il-metanona	369,4	Clorhidrato 1:1 ácido del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico y morfolina (comercialmente disponible en el mercado)	370,3

Ejemplo 47

5

(4-Metoxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona

En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, se sintetizó la (4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona a partir del clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico (intermediario 4) y la 4-metoxi-piperidina (comercialmente disponible en el mercado). El compuesto del epígrafe, se obtuvo en un porcentaje del 22% (7,8 mg), como un sólido de tonalidad blanquecina. MS (m/e): 412,4 (MH⁺, 100%).

Correspondientemente en concordancia, se sintetizaron derivados adicionales, a partir del clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico y las respectivas aminas. Los resultados, se muestran en la tabla 3, y comprenden los ejemplos 48 a 66.

15

Tabla 3

Nº	Nº systemático	MW	Materiales de partida	MW encontrado (M+H) ⁺
48	(4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona	395,55	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y 4-metil-piperidina (comercialmente disponible en el mercado)	396,3
49	Morfolin-4-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona	383,49	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y morfolina (comercialmente disponible en el mercado)	384,3
50	2-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona	381,52	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y 2-metil-pirrolidina (comercialmente disponible en el mercado)	382,4
51	Ciclopropilmetil-propilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico	409,57	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y ciclopropilmetil-propil-amida (comercialmente disponible en el mercado)	410,4
52	[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]- (2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona	435,49	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y 2-trifluorometil-pirrolidina (comercialmente disponible en el mercado)	436,3
53	(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona	365,48	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y 2,5-dihidropirrol (comercialmente disponible en el mercado)	366,3
54	Etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico	399,53	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y etil-(2-metoxi-etil)-amina (comercialmente disponible en el mercado)	400,3
55	Azetidin-1-il-(6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il)-metanona	353,47	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y azetidina (comercialmente disponible en el mercado)	354,3
56	(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona	379,5	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y 1,2,3,6-tetrahidro-piridina (comercialmente disponible en el mercado)	380,4
57	(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona	417,5	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y 4,4-difluoropiridina (comercialmente disponible en el mercado)	418,4

Tabla 3 (continuación)

Nº	Nº systemático	MW	Materiales de partida	MW encontrado (M+H) ⁺
58	Cciclohexil-metil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2- carboxílico	409,57	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y ciclohexil-metil-amida (comercialmente disponible en el mercado)	410,4
59	(1- metoximetilciclopropilmetil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2- carboxílico	411,55	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y (1-metoximetil-ciclopropil)-metiamina (comercialmente disponible en el mercado)	412,4
60	(3-fluoro- oxetan-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2- carboxílico	401,48	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y (3-fluoro-oxetan-3-il)-metilamina (comercialmente disponible en el mercado)	402,4
61	[2- (tetrahidro-piran-4-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2- carboxílico	425,57	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y 2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamina (comercialmente disponible en el mercado)	426,3
62	(tetrahidro-piran-4-il)- amida del ácido 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2- carboxílico	397,52	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y 4-amino-tetrahidrofurano (comercialmente disponible en el mercado)	398,3
63	(2-metil-piperidin-1- il)-[6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-quinolin-2-il]- metanona	395,55	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y 2-metil-piperidina (comercialmente disponible en el mercado)	396,3
64	[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2-il]- pirrolidin-1-il- metanona	367,49	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y pirrolidina (comercialmente disponible en el mercado)	368,2
65	(R)-1-[6-(3-piperidin-1- ilpropoxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-((R)- carbonitrilo	392,5	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y ((R)-pirrolidin-2-carbonitrilo (comercialmente disponible en el mercado)	399,3
66	(1,1-dioxo-- tiomorfolin-4-il)-[6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-quinolin-2-il]- metanona	431,55	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido y 1,1-dióxido de tiomorfolina (comercialmente disponible en el mercado)	432,4

Ejemplo 67

(4-Metil-piperidin-1-il)-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il}-metanona

5 En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, se sintetizó la (4-metil-piperidin-1-il)-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il}-metanona a partir del clorhidrato 1:1 del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico (intermediario 5) y la 4-metil-piperidina (comercialmente disponible en el mercado). El compuesto del epígrafe, se obtuvo con un rendimiento productivo del 13% (4,2 mg), como un sólido de color blanco.
10 MS (m/e): 382,4 (MH⁺, 100%).

En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 67, se sintetizaron otros derivados adicionales, a partir del clorhidrato 1:1 del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico, y las respectivas aminas. Los resultados, se muestran en la tabla 4, y comprenden los ejemplos 68 a 76.

15

Tabla 4

Nº	Nº sistemático	MW	Materiales de partida	MW encontrado (M+H) ⁺
68	{6-[2-(1-Metil- pirrolidin-2-il)-etoxi]- quinolin-2-il}- pirrolidin-1-il metanona	353,47	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico y pirrolidina (comercialmente disponible en el mercado)	354,3
69	(R)-1-{6-[2-(1-metil- pirrolidin-2-il)-etoxi] quinolin-2-carbonil}- pirrolidin-2- carbonitrilo	378,48	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico y ((R)-pirrolidin-2-carbonitrilo (comercialmente disponible en el mercado)	379,4
70	(1,1-dioxo- tiomorfolin-4-il)-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il}-metanona	417,53	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico y tiomorfolina (comercialmente disponible en el mercado)	418,4
71	(4-metoxi-piperidin-1- il)-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il}-metanona	397,52	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico y 4-metoxi-piperidina (comercialmente disponible en el mercado)	398,3
72	{6-[2-(1-metil- pirrolidin-2-il)-etoxi]- quinolin-2-il}- morfolin-4-il- metanona	369,46	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico y morfolina (comercialmente disponible en el mercado)	370,3
73	Azetidin-1-il-{6-[2-(1- metil-pirrolidin-2-il etoxi]-quinolin-2-il}- metanona	399,44	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico y azetidina (comercialmente disponible en el mercado)	340,3
74	[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-amida del ácido 6-[2-(1-metil- pirrolidin-2-il)-etoxilquinolin-2-carboxílico	411,55	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico y 2-tetrahidropirran-4-il)-etilamina (comercialmente disponible en el mercado)	412,4
75	(3-fluorooxetan-3- ilmetil)-amida del ácido 6-[2-(1-metil- pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico	387,45	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico y (3-fluorooxetan-3-il)-metilamina (comercialmente disponible en el mercado)	388,3

Tabla 4 (continuación)

Nº	Nº systemático	MW	Materiales de partida	MW encontrado (M+H) ⁺
76	(2-metil-pirrolidin-1-il)-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il]- metanona	367,49	Clorhidrato 1:1 del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico y 2-metil-pirrolidina (comercialmente disponible en el mercado)	368,2

5

Ejemplo 77(S)-1-[6-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo

10 En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, se sintetizó el (S)-1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo, a partir del clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico, (S)-cianopirrolidina (comercialmente disponible en el mercado) y tetrafluoroborato de O-{benzotriazol-1-il}-N,N',N'-tetrametiluronio, en lugar de 1,1'-carbonil-diimidazol. El compuesto del epígrafe, se obtuvo en un porcentaje del en 45% (50 mg), como una espuma incolora. MS (m/e): 392,9 (M).

15

Ejemplo 7816-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-[4-metil-piperidin-1-il]-metanona

20 En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, se sintetizó la [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-[4-metil-piperidin-1-il]-metanona, a partir del clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico, 4-metilpiperidina (comercialmente disponible en el mercado) y 1,1'-carbonil-diimidazol. MS (m/e): 396,6 (M⁺H).

Ejemplo 79(4-Hidroximetil-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona

30 En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, se sintetizó la (4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona, a partir del clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico, 4-hidroximetilpiperidina (comercialmente disponible en el mercado) y 1,1'-carbonil-diimidazol. MS (m/e): 412,5 (M+H).

Ejemplo 80Isobutil-amina del ácido 6-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico

40 En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1, se sintetizó la isobutil-amida del ácido (6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico, a partir del clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico isobutilamina (comercialmente disponible en el mercado) y 1,1'-carbonil-diimidazol. MS (m/e): 370,6 (M+H).

Ejemplo 81Ciclohexil-metil-amida del ácido 6-(1-Isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico

45 En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 27, se sintetizó la ciclohexil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico, a partir del clorhidrato 1:1 del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico (intermediario 3), N-metilciclohexilamina (comercialmente disponible en el mercado) y 1,1'-carbonildiimidazol. MS (m/e): 396,4 (M+H).

50

Ejemplo A

Las tabletas recubiertas con una película, que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta</u>	
	Núcleo:		
5	Compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
	Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
	Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
	Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
10	Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
	Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
	(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
	Película de recubrimiento		
15	Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
	Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
	Talco	1,3 mg	2,6 mg
	Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
20	Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se procede a tamizar y mezclar el ingrediente activo con celulosa microcristalina y, la mezcla, se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado, se mezcla con glicolato de almidón sódico y estearato magnésico y se comprime, con objeto de obtener núcleos de 120 ó de 350 mg, respectivamente. Los núcleos, se lacan con una solución / suspensión acuosa de la película de recubrimiento anteriormente mencionada, arriba.

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
	Compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
	Lactosa	150,0 mg
35	Almidón de maíz	20,0 mg
	Talco	5,0 mg

Los componentes, se tamizan y se mezclan en cápsulas del tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones de inyección, pueden tener la siguiente composición:

45	Compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
	Gelatina	150,0 mg
	Fenol	4,7 mg
	Carbonato sódico para obtener un pH final de 7	
	Agua para soluciones de inyección	ad 1,0 ml

Ejemplo D

Las cápsulas de gelatina blanda que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

55	Contenidos de la cápsula	
	Compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
	Cera amarilla	8,0 mg
	Aceite de semilla de soja hidrogenado	8,0 mg
60	Aceites de plantas parcialmente hidrogenados	34,0 mg
	Aceite de semilla de soja	110,0 mg
	Peso de los contenidos de la cápsula	165,0 mg
	Cápsula de gelatina	
65	Gelatina	75,0 mg

	Glicerina 85%	32,0 mg
	Carrión 83	8,0 mg (materia en seco)
	Dióxido de titanio	0,4 mg
	Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

5

El ingrediente activo, se disuelve en un fundente caliente de otros ingredientes y, la mezcla, se carga en el interior de cápsulas de gelatina blanda de un tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda cargadas, se tratan en concordancia con los procedimientos usuales.

10

Ejemplo E

Las bolsitas que contienen los siguientes ingredientes, pueden fabricarse de una forma convencional:

15	Compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
	Lactosa, como materia fina en polvo	1015,0 mg
	Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
	Carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
	Polivinilpirrolidona K30	10,0 mg
20	Estearato magnésico	10,0 mg
	Aditivos saborizantes (condimentos)	1,0 mg

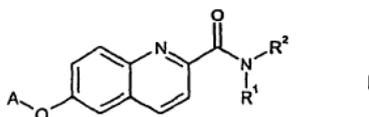
20

El ingrediente activo, se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado, se mezcla con estearato magnésico y los aditivos saborizantes (condimentos), y se carga en saquitos.

25

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula general



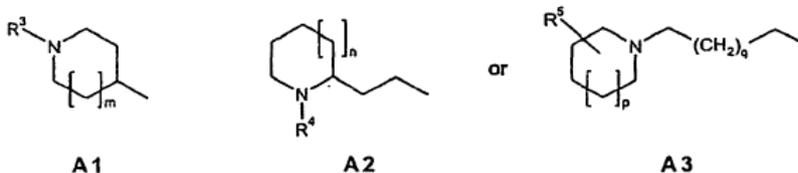
5 en donde,

10 R^1 , se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_1-C_8 , cicloalquilo ó cicloalquilalquilo C_1-C_8 , en donde, el anillo de cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos, seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 y alcoxialquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , alcoxialquilo C_1-C_8 , y heteroalquilo C_1-C_8 , en donde, el anillo de cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos, seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 y halógeno;

15 R^2 , se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_1-C_8 , cicloalquilo ó cicloalquilo C_1-C_8 , en donde, el anillo de cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos, seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 y alcoxialquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , alcoxialquilo C_1-C_8 , y heterocicloalquilo C_1-C_8 , en donde el anillo de heterociclilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos, seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 y halógeno, ó

20 R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene, opcionalmente, un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno ó azufre, encontrándose, el citado anillo saturado o parcialmente insaturado, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_8 , halógeno, halógenoalquilo, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi C_1-C_8 , oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo;

A, se selecciona entre



30 en donde,

m , es 0, 1 ó 2;

R^3 , es alquilo C_1-C_8 ;

n , es 0, 1 ó 2;

35 R^4 , es alquilo C_1-C_8 ;

p , es 0, 1 ó 2;

q , es 0, 1 ó 2;

R^5 , es hidrógeno, ó alquilo C_1-C_8 ;

40 y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

2.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde, R^1 , se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_1-C_8 , cicloalquilo ó cicloalquilalquilo C_1-C_8 , en donde, el anillo cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos, seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 ó alcoxialquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , alcoxialquilo C_1-C_8 , y heterocicloalquilo C_1-C_8 , en donde, el anillo heterociclilo, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno o dos grupos seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 ó alquilo C_1-C_8 .

3.- Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde, R^1 , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo ó cicloalquilalquilo C_1-C_8 , donde, el anillo cicloalquilo, puede encontrarse insustituido, o sustituido por alcoxialquilo C_1-C_8 , alcoxialquilo C_1-C_8 , y heterocicloalquilalquilo C_1-C_8 , en donde, el anillo heterociclilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 , ó halógeno, y R^2 , es hidrógeno ó alquilo C_1-C_8 .

55 4.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 3, en donde, R^1 y R^2 , son alquilo C_1-C_8 .

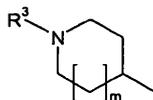
5.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico saturado, o parcialmente insaturado, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, el cual contiene, adicionalmente, un heteroátomo adicional, seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, encontrándose el citado anillo heterocíclico, insustituido, o parcialmente sustituido, con uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi C_1-C_8 , oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo.

6.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico saturado, o parcialmente insaturado, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, el cual contiene, adicionalmente, un heteroátomo adicional, seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, encontrándose el citado anillo heterocíclico, insustituido, o parcialmente sustituido, con uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 y oxo.

7.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno, al cual se encuentran éstas unidas, forman un grupo consistente en morfolina, piperidina, 2,5-dihidropirrol, pirrolidina, azepan, piperazina, azetidina, tiomorfolina, y 3,6-dihidro-2H-piridina, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C_1-C_8 , halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 y oxo.

8.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno, al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, seleccionado de entre morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 3,6-dihidro-2H-piridinilo, piperidinilo, 2-metilpiperidinilo, 3-metilpiperidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 4,4-difluoropiperidinilo, 2,5-dihidropirrolilo, 4-metilpiperidinilo, pirrolidinilo, 2-metilpirrolidinilo, 2-trifluorometilpirrolidinilo, 2-cianopirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo y azetidino.

9.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde, A, significa



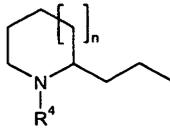
A 1

y en donde, m, es 0, 1 ó 2, y R^3 , es alquilo C_1-C_8 .

10.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 9, en donde, m, es 0.

11.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 9, en donde, m, es 1.

12.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde, A, significa

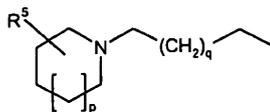


A 2

y en donde, n, es 0, 1 ó 2; y R^4 , es alquilo C_1-C_8 .

13.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 12, en donde, n, es 0.

14.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde, A, significa



A 3

en donde, p, es 0 ó 2; q, es 0, 1 ó 2; y R^5 , es hidrógeno ó alquilo C_1-C_8 .

15.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 14, en donde, p, es 1.

16.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 14 ó 15, en donde, R5, es hidrógeno.

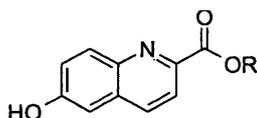
- 17.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo consistente en
- 5 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
Etil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
Tert.-butilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico tert.-butilamida,
- 10 Ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,
(4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona,
(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1 clorhidrato,
- 15 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona,
etil-(2-metoxietil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
azetidín-1-il-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
- 20 (3-fluoro-oxetan-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
(1-metoximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
[2-(tetrahidropiran-4-il)-etil]-amida del ácido {6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-morfolín-il)-metanona,
ciclohexil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
- 25 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-pirrolidin-1-il)-metanona,
(R)-1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,
(1,1-dioxo-tiomorfolín-4-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
- 30 Dimetilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-(6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il)-metanona,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
etil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
- 35 [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
tert.-butilamida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
diclopropilmetil-propil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
{[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona,
- 40 Isopropil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-tiomorfolín-4-il)-metanona,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona,
etil-(2-metoxietil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
azetidín-1-il-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
- 45 (3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
(3-fluoro-oxetan-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
(1-metoximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
[2-(tetrahidropiran-4-il)-etil]-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
- 50 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-morfolín-4-il)-metanona,
(4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
(4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
morfolín-4-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
(2-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
- 55 ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico,
[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona,
(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
etil-(2-metoxietil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico,
azetidín-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
- 60 (3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
ciclohexil-metil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico,
ácido (1-metoximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico,
(3-fluoro-oxetan-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico ácido (3-fluoro-oxetan-3-
- 65 ilmetil)-amida,
[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico,

(tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carboxílico,
 (2-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
 5 (R)-1-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 (4-metil-piperidin-1-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il]-metanona,
 {6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona,
 (R)-1-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 10 (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il]-metanona,
 (4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il]-metanona,
 {6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il}-morfolin-4-il-metanona,
 azetidín-1-il-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il]-metanona,
 [2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-amida del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico,
 15 (3-fluoro-oxetan-3-ilmetil)-amida del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-carboxílico,
 (2-metil-pirrolidin-1-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-quinolin-2-il]-metanona,
 (S)-1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-[4-metil-piperidin-1-il]-metanona,
 (4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 20 isobutil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 ciclohexil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

18.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo consistente en
 25 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-[4-metoxi-piperidin-1-il]-metanona,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-[2-metil-pirrolidin-1-il]-metanona,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-[2-trifluorometil-pirrolidin-1-il]-metanona,
 azetidín-1-il-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 (3-fluoro-oxetan-3-ilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 30 (1-metoximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carboxílico,
 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
 (R)-1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 azetidín-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-il]-metanona,
 (R)-1-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 35 (S)-1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-quinolin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,
 y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

19.- Un procedimiento para la fabricación de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18,
 procedimiento éste, el cual comprende

40 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

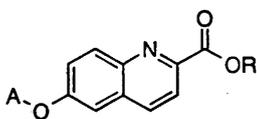


II

45 en donde, R, es alquilo C₁-C₈,
 con un alcohol de la fórmula III

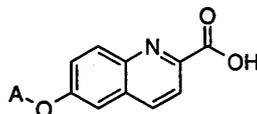


50 en donde, A, es tal y como se ha definido en la reivindicación 1,
 en presencia de una trialkilfosfina o trifenilfosfina, y un compuesto diazótico, para obtener un compuesto de la
 fórmula IV



IV

y convertir el éster de la fórmula IV, en el ácido de la fórmula V

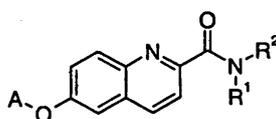


V

- 5 bajo unas condiciones ácidas o básicas,
y acoplar el compuesto de la fórmula V, con una amina de la fórmula VI



- 10 en donde, R^1 y R^2 , son tal y como se han definido en la reivindicación 1, con la ayuda de un agente de acoplamiento, bajo unas condiciones básicas, para obtener un compuesto de la fórmula I



I

- 15 en donde, A, R^1 y R^2 , son tal y como se han definido en la reivindicación 1,
y, en caso deseado,
convertir el compuesto obtenido, en una sal farmacéuticamente aceptable.

- 20.- Composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y un portador y / o adyuvante, farmacéuticamente aceptable.

- 21.- Composiciones farmacéuticas, según la reivindicación 20, para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores de H3, seleccionadas entre la obesidad, el síndrome metabólico, enfermedades neurológicas, la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria asociada con la edad, trastorno cognitivo suave, déficit cognitivo, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis o enfermedad del movimiento, trastornos del sueño, narcolepsia, asma, alergia, respuestas alérgicas inducidas por vía aérea, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

- 22.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

- 23.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y / o prevención de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores de H3, seleccionadas de entre la obesidad, el síndrome metabólico, enfermedades neurológicas, enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria asociada con la edad, trastorno cognitivo suave, déficit cognitivo, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis o enfermedad del movimiento, trastornos del sueño, narcolepsia, asma, alergia, respuestas alérgicas inducidas por vía aérea, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

- 24.- El uso de compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y / o prevención de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores de H3, seleccionadas entre la obesidad, el síndrome metabólico, enfermedades neurológicas, enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria asociada con la edad, trastorno cognitivo suave, déficit cognitivo, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis o enfermedad del movimiento, trastornos del sueño, narcolepsia, asma, alergia, respuestas alérgicas inducidas por vía aérea, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

- 25.- El uso, según la reivindicación 24, para el tratamiento y / o prevención de la obesidad.