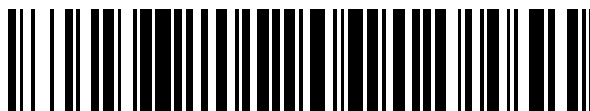


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 851**

51 Int. Cl.:

C07D 451/04 (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2006** **E 06736578 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014** **EP 1871772**

54 Título: **Compuestos de quinolinona como agonistas de los receptores 5-HT4**

30 Prioridad:

02.03.2005 US 658007 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2014

73 Titular/es:

THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC
(100.0%)
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

GOLDBLUM, ADAM;
CHOI, SEOK-KI;
FATHEREE, PAUL R.;
GENDRON, ROLAND;
JIANG, LAN;
LONG, DANIEL;
MARQUESS, DANIEL y
TURNER, DEREK, S.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 523 851 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de quinolinona como agonistas de los receptores 5-HT₄

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La invención se refiere a compuestos de quinolinona-carboxamida que son útiles como agonistas del receptor 5-HT₄. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a compuestos para usar en terapia, por ejemplo para tratar afecciones médicas mediadas por la actividad del receptor 5-HT₄ y a procedimientos e intermedios útiles para preparar dichos compuestos.

Estado de la técnica

- 10 La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor que se encuentra ampliamente distribuido por todo el organismo, tanto en el sistema nervioso central como en los sistemas periféricos. Se han identificado por lo menos siete subtipos de receptores de la serotonina y la interacción de la serotonina con dichos distintos receptores se relaciona con una amplia variedad de funciones fisiológicas. Por tanto, ha existido un interés sustancial en desarrollar agentes terapéuticos dirigidos a subtipos específicos del receptor 5-HT. Por ejemplo, el documento se refiere a derivados de ácido quinolina carboxílico que tiene un efecto estimulante de los receptores serotoninérgicos.

- En particular, la caracterización de los receptores 5-HT₄ y la identificación de agentes farmacéuticos que interaccionan con los mismos ha constituido el centro de interés de la actividad reciente significativa. (Véase, por ejemplo, la revisión de Langlois y Fischmeister, J. Med. Chem. 2003, 46, 319-344.) Por ejemplo, los agonistas de los receptores 5-HT₄ son útiles en el tratamiento de trastornos que implican una disminución en la motilidad del tracto gastrointestinal. Dichos trastornos comprenden el síndrome intestinal irritable (SII), el estreñimiento crónico, la dispepsia funcional, el vaciado gástrico retardado, la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), la gastroparesia, el íleon postoperatorio, la pseudoobstrucción intestinal y el tránsito retardado provocado por fármacos. Además, se ha propuesto que algunos compuestos agonistas del receptor 5-HT₄ se pueden usar en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central que comprenden trastornos cognitivos, trastornos conductuales, trastornos del estado de ánimo y trastornos del control de la función neurovegetativa.

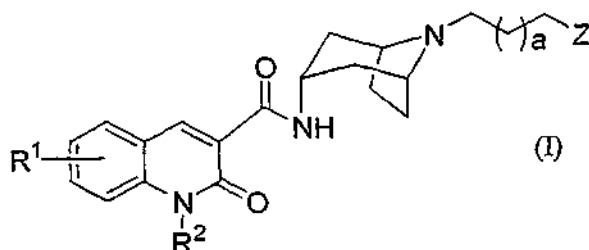
- A pesar de la gran utilidad potencial de los agentes farmacéuticos que modulan la actividad del receptor 5-HT₄, actualmente en la clínica se están usando pocos compuestos agonistas del receptor 5-HT₄. Un agente, la cisaprida, que se ha usado ampliamente en el tratamiento de trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal se retiró del mercado debido a supuestos efectos secundarios cardíacos. Se han suspendido las últimas etapas de los ensayos clínicos de otro agente, la prucaloprida.

Por consiguiente, existe la necesidad de nuevos agonistas del receptor 5-HT₄ que alcancen los efectos deseados con unos efectos secundarios mínimos. Los agentes preferidos pueden poseer, entre otras propiedades, una selectividad, potencia, propiedades farmacocinéticas y/o duración de la acción mejoradas

Sumario de la invención

- 35 La invención proporciona nuevos compuestos que presentan actividad agonista del receptor 5-HT₄. Entre otras propiedades, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención constituyen unos agonistas del receptor 5-HT₄ potentes y selectivos.

De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



- 40 en la que

R¹ es hidrógeno, halo, hidroxilo o alquilo C₁₋₄;
 R² es alquilo C₃₋₄, o cicloalquilo C₃₋₆;
 a es 0 o 1;
 Z es un resto de la fórmula (a):

*OC(=O)N1CCCC1**S(=O)(=O)N1CCCC1*
$$\text{---}\left(\text{CH}_2\right)_e\text{---W'} \quad (\text{b})$$

3

enfermedad asociado a la actividad del receptor 5-HT₄, por ejemplo un trastorno que implica la disminución de la motilidad del tracto gastrointestinal, comprendiendo el procedimiento la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

- 5 Además, las composiciones de la invención encuentran utilidad en un procedimiento para tratar un trastorno o enfermedad asociado a la actividad del receptor 5-HT₄ en un mamífero, comprendiendo el procedimiento la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

- 10 Los compuestos de la invención también se pueden usar asimismo como herramientas de investigación, es decir, para estudiar sistemas o muestras biológicas, o para estudiar la actividad de otros compuestos químicos. De acuerdo con lo anterior, en otro de sus aspectos del procedimiento, la invención proporciona un procedimiento in vitro de utilización de un compuesto de fórmula (I), o de una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, como herramienta de investigación para estudiar un sistema biológico o muestra biológica para descubrir nuevos agonistas del receptor 5-HT₄, comprendiendo el procedimiento poner en contacto un sistema biológico o muestra biológica con un compuesto de la invención y determinar los efectos provocados por el compuesto sobre el sistema o muestra biológicos.

En aspectos separados y distintos, la invención proporciona asimismo procedimientos de síntesis e intermedios que se describen en el presente documento y que resultan útiles en la preparación de los compuestos de la invención.

- 20 La invención proporciona asimismo un compuesto de la invención tal como se describe en el presente documento para usar en tratamientos médicos, así como la utilización de un compuesto de la invención en la fabricación de una formulación o medicamento para tratar una enfermedad o trastorno asociado a la actividad del receptor 5-HT₄, por ejemplo un trastorno de motilidad reducida del tracto gastrointestinal, en un mamífero.

Descripción detallada de la invención

- 25 La invención proporciona nuevos compuestos de quinolinona-carboxamida agonistas de los receptores 5-HT₄ de fórmula (I), o sales o solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos pueden contener uno o más centros quirales, cuando están presentes uno de estos centro o centros quirales, la presente invención está dirigida a mezclas racémicas, estereoisómeros puros y mezclas enriquecidas con estereoisómeros de dichos isómeros, excepto cuando se indique lo contrario. Cuando se muestra un estereoisómero particular, los expertos en la materia comprenderán que se puede haber cantidades minoritarias de otros estereoisómeros presentes en las composiciones de la invención excepto cuando se indique lo contrario, siempre y cuando alguna utilidad de la composición en su conjunto no se vea eliminada por la presencia de dichos otros isómeros.

- 30 Los compuestos de la presente invención también contienen varios grupos básicos (p. ej., grupos amino) y, por tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus intermedios pueden existir en varias formas de sal. Todas estas formas de sal están incluidas dentro del alcance de la presente invención. También se incluyen dentro del alcance de la presente invención solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos.

Realizaciones representativas

- 40 Los siguientes sustituyentes y valores están concebidos para que proporcionen ejemplos y realizaciones representativos de diversos aspectos de la presente invención. Estos valores representativos están concebidos para que definan adicionalmente dichos aspectos y realizaciones y no para excluir otras realizaciones ni limitar el alcance de la presente invención. A este respecto, con la representación en el presente documento de que se prefiere un valor o sustituyente concreto no está concebida para excluir de ningún modo otros valores o sustituyentes de la presente invención, a menos que se indique específicamente.

En un aspecto específico, R¹ es hidrógeno o halo.

- 45 En otro aspecto específico, R¹ es hidrógeno, bromo, flúor o metilo. En otro aspecto específico adicional, R¹ es hidrógeno.

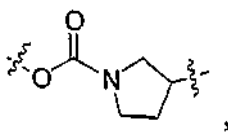
En un aspecto específico, R² es n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

En otro aspecto específico, R² es alquilo C₃₋₄.

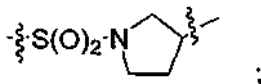
En otro aspecto específico adicional, R² es isopropilo.

- 50 En un aspecto específico, X es carbono. En aspectos específicos, X es carbono y Q es -A(CH₂)₂N(R⁴)-; o X es carbono y Q es -A-. Cuando X es carbono, grupos Q representativos incluyen -N{C(O)R⁵}-, -N{C(O)NR^{6a}R^{6b}}-, -N{S(O)₂alquilo C₁₋₃}-, y -S(O)₂N(R^{7a})-, tales como -N{C(O)alcoxi C₁₋₃}-, -N{C(O)NR^{6a}R^{6b}}-, -N{S(O)₂alquilo C₁₋₃}-, y -S(O)₂N(R^{7a})-.

En otro aspecto específico, X es nitrógeno. En aspectos específicos, X es nitrógeno y Q se selecciona de -OC(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂(CH₂)₂-, -A(CH₂)₂-,



y



o X es nitrógeno y Q se selecciona de $-\text{OC(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2(\text{CH}_2)_2-$ y $-\text{A}(\text{CH}_2)_2-$,

- 5 En otro aspecto específico, cuando X es nitrógeno, Q se selecciona de $-\text{OC(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{7a})(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{N}\{\text{C(O)R}^5\}(\text{CH}_2)_2-$, y $-\text{N}\{\text{S(O)}_2\text{alquilo C}_{1-3}\}(\text{CH}_2)_2-$. Cuando X es nitrógeno, restos Q representativos incluyen $-\text{OC(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{N}\{\text{C(O)CH}_3\}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{N}\{\text{C(O)OCH}_3\}(\text{CH}_2)_2-$ y $-\text{N}\{\text{S(O)}_2\text{CH}_3\}(\text{CH}_2)_2-$.

- 10 En otro aspecto específico más, cuando X es nitrógeno, Q se selecciona de $-\text{OC(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{7a})(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{N}\{\text{C(O)alcoxi C}_{1-3}\}(\text{CH}_2)_2-$, y $-\text{N}\{\text{S(O)}_2\text{alquilo C}_{1-3}\}(\text{CH}_2)_2-$.

En un aspecto específico, A se selecciona de $-\text{N}\{\text{C(O)R}^5\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)NR}^{6a}\text{R}^{6b}\}-$, $-\text{N}\{\text{S(O)}_2\text{alquilo C}_{1-3}\}-$, y $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{7a})-$.

En otro aspecto específico, A se selecciona de $-\text{N}\{\text{C(O)alquilo C}_{1-3}\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)alcoxi C}_{1-3}\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)NR}^{6a}\text{R}^{6b}\}-$, $-\text{N}\{\text{S(O)}_2\text{alquilo C}_{1-3}\}-$, y $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{7a})-$.

- 15 En otro aspecto específico adicional, A se selecciona de $-\text{N}\{\text{C(O)CH}_3\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)OCH}_3\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)NH}_2\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)NHCH}_3\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)N}(\text{CH}_3)_2\}-$, $-\text{N}\{\text{S(O)}_2\text{CH}_3\}-$, y $-\text{S(O)}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$.

En un aspecto específico, G es W y c es 0, en la que W es como se define en la fórmula (I). En otro aspecto específico, G es W, c es 0, b es 1, y X es carbono.

- 20 En un aspecto específico, W se selecciona de $-\text{N}\{\text{C(O)R}^9\}-$, $-\text{N}\{\text{S(O)}_2\text{R}^{10}\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}\}-$, $-\text{N}\{\text{R}^{16}\}-$, y $-\text{S(O)}_2-$, tal como $-\text{N}\{\text{C(O)-tetrahidrofuran-2-il}\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)CH}_3\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)CH}_2\text{CH}_3\}-$, $-\text{N}\{\text{S(O)}_2\text{CH}_3\}-$, $-\text{N}\{\text{S(O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)NH}_2\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)NHCH}_3\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)N}(\text{CH}_3)_2\}-$, $-\text{N}\{\text{CH}_3\}-$, $-\text{N}\{(\text{CH}_2)_2\text{CN}\}-$, $-\text{N}\{(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3\}-$, y $-\text{S(O)}_2-$. En otro aspecto específico, W se selecciona de $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{N}\{\text{C(O)R}^9\}-$, $-\text{N}\{\text{S(O)}_2\text{R}^{10}\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}\}-$, y $-\text{N}\{\text{R}^{16}\}-$.

Como alternativa, en otro aspecto específico, G es carbono, c es 1 e Y es un resto de fórmula (b). En otro aspecto específico, G es carbono, c es 1, X es nitrógeno e Y es un resto de fórmula (b).

- 25 En un aspecto específico, W' se selecciona de $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C(O)R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{R}^{11})(\text{O})_2$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OR}^{15}$, y $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^{16}$, tal como $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(O)CH}_3$, $-\text{NHC(O)CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(O)H}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(O)CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S(O)}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S(O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S(O)}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(O)NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(O)NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C(O)N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CN}$, y $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$. En otro aspecto específico, W' se selecciona de $-\text{OR}^{15}$ y $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^{16}$.

En un aspecto específico, R^3 y R^4 son independientemente alquilo C_{1-3} , tal como metilo o etilo. En otro aspecto específico, R^3 y R^4 son metilo.

- 30 En un aspecto específico, R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , tal como hidrógeno, metilo o metoxi. En otros aspectos específicos, R^5 es alquilo C_{1-3} , tal como metilo; o R^5 es alcoxi C_{1-3} , tal como metoxi.

En un aspecto específico, R^{6a} y R^{6b} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , por ejemplo R^{6a} y R^{6b} son independientemente hidrógeno o metilo.

- 35 En un aspecto específico, R^{7a} y R^{7b} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , tal como hidrógeno o metilo. En otro aspecto específico, R^{7a} y R^{7b} son metilo.

En un aspecto específico, R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , tal como hidrógeno, metilo o etilo. En un aspecto específico, R^8 es hidrógeno. En otro aspecto específico, R^8 es metilo.

En un aspecto específico, R^9 es tetrahidrofuranilo, metilo o etilo.

En aspectos específicos, R^{10} , R^{11} y R^{12} son independientemente metilo o etilo; o R^{10} , R^{11} y R^{12} son metilo.

- 40 En un aspecto específico, R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, metilo o etilo. En otro aspecto específico, R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno o metilo.

En un aspecto específico, R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , tal como hidrógeno o metilo. En un aspecto específico, R^{15} es hidrógeno. En otro aspecto específico, R^{15} es metilo.

En un aspecto específico, R^{16} es $-(CH_2)_r-R^{17}$, en el que r es 0, o 1, o 2. En otros aspectos específicos, r es 0; r es 1; o r es 2.

En un aspecto específico, R^{17} se selecciona de hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} . En otros aspectos específicos, R^{17} se selecciona de hidroxilo, ciano, metilo, etilo, propilo, metoxi y etoxi; o R^{17} se selecciona de ciano, metilo, etilo y propilo.

En un aspecto específico, R^{18} es metilo o etilo, en el que el metilo o etilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo.

En aspectos específicos, a es 0; o a es 1.

En aspectos específicos, b es 1 o 2; o b es 1; o b es 2.

En un aspecto específico, b es 1 o 2, X es carbono, G es W , c es 0, y W es $-S(O)_2-$.

10 En otro aspecto específico, b es 2, G es W y c es 0, y W se selecciona de $-S(O)_2-$, $-N\{C(O)R^9\}-$, $-N\{S(O)_2R^{10}\}-$, $-N\{C(O)NR^{13}R^{14}\}-$, y $-N\{R^{16}\}-$.

En aspectos específicos, c es 0; o c es 1.

En un aspecto específico, d es 0.

En aspectos específicos, e es 0; o e es 1.

15 La invención proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es hidrógeno o halo; R^2 es alquilo C_{3-4} , y d es 0.

La invención proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (I) en la que X es carbono y Q es $-A-$; o X es nitrógeno y Q se selecciona de $-OC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2(CH_2)_2-$, y $-A(CH_2)_2-$.

20 La invención proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (I) en la que X es carbono y Q se selecciona de $-N\{C(O)R^5\}-$, $-N\{C(O)NR^{6a}R^{6b}\}-$, $-N\{S(O)_2\text{alquilo } C_{1-3}\}-$, y $-S(O)_2N(R^{7a})-$; o X es nitrógeno y Q se selecciona de $-OC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2(CH_2)_2-$, $-S(O)_2N(R^{7a})(CH_2)_2-$, $-N\{C(O)R^9\}(CH_2)_2-$, y $-N\{S(O)_2\text{alquilo } C_{1-3}\}(CH_2)_2-$.

La invención proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (I) en la que G es W y c es 0, en la que W se selecciona de $-N\{C(O)R^9\}-$, $-N\{S(O)_2R^{10}\}-$, $-N\{C(O)NR^{13}R^{14}\}-$, $-N\{R^{16}\}-$, y $-S(O)_2-$; o G es carbono, c es 1, y Y es un resto de fórmula (b), en la que W' se selecciona de $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$, $-S(R^{11})(O)_2$, $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{15}$, y $-N(R^8)R^{16}$.

25

Adicionalmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), en la que Z es:

(i) un resto de fórmula (c):



en la que:

30 X es carbono y Q es $-A-$;
o X es nitrógeno y Q se selecciona de $-OC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2(CH_2)_2-$ y $-A(CH_2)_2-$;
 b es 1, X es carbono y W es $-S(O)_2-$;
o b es 2, X es carbono o nitrógeno, y W se selecciona de $-S(O)_2-$, $-N\{C(O)R^9\}-$, $-N\{S(O)_2R^{10}\}-$, $-N\{C(O)NR^{13}R^{14}\}-$,
y $-N\{R^{16}\}-$; o

35 (ii) un resto de fórmula (d):



en la que:

Q se selecciona de $-OC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2(CH_2)_2-$ y $-A(CH_2)_2-$;
 b es 1 o 2; y

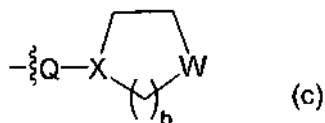
40 W' se selecciona de $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$, $-S(R^{11})(O)_2$, $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{15}$, y $-N(R^8)R^{16}$; y
 R^8 es hidrógeno, metilo o etilo;
 R^9 es tetrahydrofurano, metilo o etilo;

R^{10} es metilo o etilo;
 R^{11} es metilo o etilo;
 R^{13} y R^{14} son, de forma independiente, hidrógeno, metilo o etilo;
 R^{15} es hidrógeno o metilo;
 R^{16} es $-(CH_2)_r-R^{17}$, en el que r es 0, 1 o 2; y
 R^{17} se selecciona de hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} .

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I):

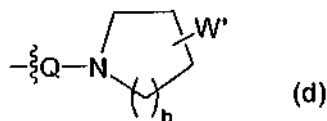
en la que:

R^1 es hidrógeno, halo, hidroxilo o alquilo C_{1-4} ;
 R^2 es alquilo C_{3-4} , o cicloalquilo C_{3-6} ;
 a es 0 o 1;
 Z es un resto de la fórmula (c):



en la que:

X es carbono y Q es $-A-$;
o X es nitrógeno y Q se selecciona de $-OC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2(CH_2)_2-$ y $-A(CH_2)_2-$;
 b es 1, X es carbono y W es $-S(O)_2-$;
o b es 2, X es carbono o nitrógeno, y W se selecciona de $-S(O)_2-$, $-N\{C(O)R^9\}-$, $-N\{S(O)_2R^{10}\}-$, $-N\{C(O)N^{13}R^{14}\}-$,
y $-N\{R^{16}\}-$; o
 Z es un resto de la fórmula (d):



en la que:

Q se selecciona de $-OC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2(CH_2)_2-$ y $-A(CH_2)_2-$;
 b es 1 o 2; y
 W' se selecciona de $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$, $-S(R^{11})(O)_2$, $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{15}$, y $-N(R^8)R^{16}$,
con la condición de que cuando W' está unido a un átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno del anillo,
 W' es $-C(O)NR^{13}R^{14}$, y
 A se selecciona de $-S(O)_2CH_2C(O)N(R^3)-$, $-N\{C(O)R^5\}-$, $-N\{C(O)NR^{6a}R^{6b}\}-$, $-N\{S(O)_2alquilo\}C_{1-3}-$,
 $-N\{S(O)_2NR^{6a}R^{6b}\}-$, $-S(O)_2N(R^{7a})-$, y $-OC(O)N(R^{7b})-$;
 R^3 es alquilo C_{1-4} ;
 R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ;
 R^{6a} y R^{6b} son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 R^{7a} y R^{7b} son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
 R^8 es hidrógeno, metilo o etilo;
 R^9 es tetrahydrofurano, metilo o etilo;
 R^{10} es metilo o etilo;
 R^{11} es metilo o etilo;
 R^{13} y R^{14} son, de forma independiente, hidrógeno, metilo o etilo;
 R^{15} es hidrógeno o metilo;
 R^{16} es $-(CH_2)_r-R^{17}$, en el que r es 0, 1, o 2; y R^{17} se selecciona de hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} ; con
la condición de que cuando r es 0, R^{17} se selecciona de alquilo C_{1-3} ; y cuando r es 1, R^{17} es ciano o alquilo
 C_{1-3} ; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto específico, Z es un resto de fórmula (c).

En aspectos específicos, Z es un resto de fórmula (c), en la que X es nitrógeno y Q se selecciona de $-OC(O)-$, $-S(O)_2-$,
 $-S(O)_2(CH_2)_2-$, $-S(O)_2N(R^{7a})(CH_2)_2-$, $-N\{C(O)alcoxi\}C_{1-3}(CH_2)_2-$ y $-N\{S(O)_2alquilo\}C_{1-3}(CH_2)_2-$; o Z es un resto de
fórmula (c), en la que X es nitrógeno y Q se selecciona de $-OC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2(CH_2)_2-$, y $-N\{C(O)alcoxi\}$
 $C_{1-3}(CH_2)_2-$.

En otros aspectos específicos, Z es un resto de fórmula (c), en la que X es nitrógeno, b es 2, y Q es $-OC(O)-$; Z es un
resto de fórmula (c), en la que X es nitrógeno, b es 2, y Q es $-S(O)_2-$; o Z es un resto de fórmula (c), en la que X es
nitrógeno, b es 2, y Q es $-S(O)_2(CH_2)_2-$.

En otro aspecto, Z es un resto de fórmula (c), en la que X es nitrógeno, Q es como se define en el presente documento, b es 2 y W se selecciona de $-N\{C(O)R^9\}_-$ y $-N\{S(O)_2R^{10}\}_-$.

En otro aspecto, Z es un resto de fórmula (c), en la que X es carbono y Q se selecciona de $-N\{C(O)\text{alcoxi } C_{1-3}\}_-$, $-N\{C(O)NR^{6a}R^{6b}\}_-$, $-N\{S(O)_2\text{alquilo } C_{1-3}\}_-$, y $-S(O)_2N(R^{7a})_-$.

- 5 En otros aspectos específicos, Z es un resto de fórmula (c), en la que X es carbono y Q es $-N\{C(O)\text{alcoxi } C_{1-3}\}_-$; Z es un resto de fórmula (c), en la que X es carbono y Q es $-N\{C(O)NR^{6a}R^{6b}\}_-$; o Z es un resto de fórmula (c), en la que X es carbono y Q es $-N\{S(O)_2R^{10}\}_-$.

En otro aspecto específico más, Z es un resto de fórmula (c), en la que X es carbono, Q es como se ha definido en el presente documento y W es $-S(O)_2-$.

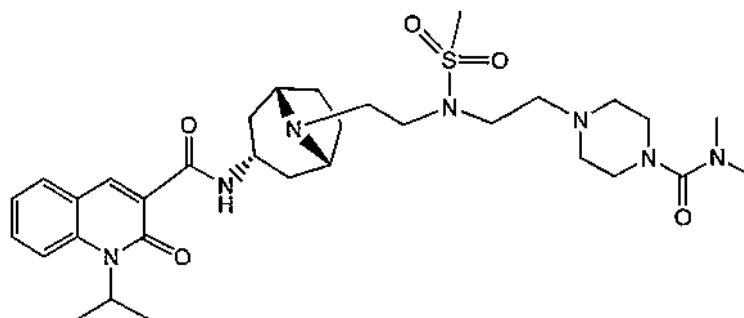
- 10 En un aspecto específico, Z es un resto de fórmula (d).

En otro aspecto más, Z es un resto de fórmula (d), en la que Q se selecciona de $-OC(O)-$ y $-S(O)_2-$.

En otro aspecto específico, Z es un resto de fórmula (d), en la que W' se selecciona de $-OR^{15}$ y $-N(R^8)R^{16}$.

En la invención se incluyen los compuestos indicados en las Tablas 1 a 5 del presente documento.

- 15 Las convenciones de denominación química usados en el presente documento se ilustran para el compuesto del Ejemplo 28:



- que se designa ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico [(1R,3R,5S)-8-(2-[[2-(4-dimetilcarbamoilpiperazin-1-il)etil]metanosulfonil-amino]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amida, según el software AutoNom, proporcionado por MDL Information Systems, GmbH (Frankfurt, Alemania). La denominación (1S,3R,5R) describe la orientación relativa de los enlaces asociados al sistema del anillo bicíclico que se representan en forma de cuñas continuas y discontinuas. El compuesto se denomina, como alternativa, N-[(3-endo)-8-(2-[[2-(4-dimetilcarbamoilpiperazin-1-iletíl]metanosulfonilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(1-metiletíl)-2-oxo-1, 2-dihidro-3-quinolinacarboxamida. En todos los compuestos de la invención indicados por su nombre a continuación, el grupo quinolinona-carboxamida se encuentra en posición *endo* con respecto al grupo azabicyclooctilo.
- 20
- 25

Se ha de hacer una mención particular a los siguientes compuestos:

- 30
- 35
- 40
- 45
- {(1S,3R,5R)-8-[-3-(4-metanosulfonilpiperazin-1-sulfonil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 - {(1S,3R,5R)-8-[-3-(3-dimetilaminopirrolidin-1-sulfonil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 - {(1S,3R,5R)-8-[-3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-sulfonil]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 - {(1S,3R,5R)-8-[-3-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 - {(1S,3R,5R)-8-[2-[metanosulfonil-(1-propilpiperidin-4-il)amino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 - {(1S,3R,5R)-8-(3-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metilsulfamoil]propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 - {(1S,3R,5R)-8-[2-[metanosulfonilpiperidin-4-il]metilsulfamoil]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 3-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 - {(1S,3R,5R)-8-(3-[[1-(2-cianoetil)piperidin-4-il]metilsulfamoil]propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 - {(1S,3R,5R)-8-[2-[(1,1-dioxotetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)metanosulfonilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 - {(1S,3R,5R)-8-[2-[1-(1,1-dioxotetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-3,3-dimetilureido]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del

ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

Éster metílico de ácido

(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-(2-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)-carbámico;

((1S,3R,5R)-8-(2-[2-(4-dimetilcarbamoilpiperazin-1-il)etil]metanosulfonilamino)etil)-8-azabicyclo

-[3.2.1]oct-3-il]amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-(2-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etanosulfonil]metil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

[(1S,3R,5R)-8-(2-[2-(4-(tetrahydrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)etanosulfonil]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il] amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-(2-[2-(4-etanosulfonilpiperazin-1-il)etanosulfonil]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido

1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

éster metílico de ácido

(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-(2-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)-carbámico ;

((1S,3R,5R)-8-(2-[1-(1,1-dioxotetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-3-metilureido]etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

éster metílico del ácido

(2-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)-amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-carbámico;

éster metílico de ácido

[2-((4-dimetilcarbamoilpiperazin-1-il)etil)-(2-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amin]o)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-etil)-carbámico;

éster metílico de ácido

[2-((4-acetil-piperazin-1-il)etil)-(2-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)-carbámico;

éster metílico de ácido

[2-((1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)etil)-(2-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)-carbámico;

éster metílico de ácido

(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-(3-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)propil)-carbámico;

éster metílico de ácido

((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-(2-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)-carbámico;

éster metílico de ácido

((1S,3R,5R)-8-[3-(metil-[2-(4-(tetrahydrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)etil]sulfamoil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-S-[3-[4-(tetrahydrofuran-2-carbonil)piperazin-1-sulfonil]propil]-8-aza-bicyclo-[3.2.1]oct-3-il)amida del

ácido 1-isopropil-2-oxo-1, -2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

((1S,3R,5R)-8-[3-(4-acetilpiperazin-1-sulfonil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il] amida del ácido

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

éster

3-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)propílico de ácido 4-metanosulfonil-piperazin-1-carboxílico;

éster

3-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-il)propílico de ácido 4-((tetrahydrofuran-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico;

éster

3-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)propílico de ácido 4-acetil-piperazin-1-carboxílico;

y éster

3-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)propílico de ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico.

Definiciones

Cuando se describen los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, excepto cuando se indique lo contrario.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de los mismos. Ejemplos de valores concretos para un grupo alquilo C₁₋₄ incluyen, a modo de ejemplo, metilo, etilo, n- propilo (n- Pr), isopropilo (i- Pr), n- butilo, (n- Bu), sec- butilo, isobutilo y terc- butilo.

El término "alquileno" significa un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado o combinaciones de los mismos. Ejemplos de valores concretos para un grupo alquileno C₂₋₅ incluyen, a modo de

ejemplo, etileno, propileno, isopropileno, butileno y pentileno, y similares.

El término "alcoxi" significa un grupo -O-alquilo monovalente, en el que alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Grupos alcoxi representativos incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

- 5 El término "cicloalquilo" significa un grupo carbocíclico saturado monovalente que puede ser monocíclico o multicíclico. A menos que se defina lo contrario, dichos grupos cicloalquilo contienen habitualmente de 3 a 10 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo C₃₋₆ representativos incluyen, a título de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

El término "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

- 10 El término "compuesto" significa un compuesto que se ha preparado sintéticamente o se ha preparado de algún otro modo, tal como mediante el metabolismo.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita el tratamiento.

El término "tratamiento" tal como se utiliza en el presente documento significa el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección médica de un paciente, tal como un mamífero (en particular, un ser humano) que incluye:

- 15 (a) prevenir la aparición de la enfermedad, trastorno o afección médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente;
 (b) mejorar la enfermedad, trastorno o afección médica, es decir, eliminar o provocar la remisión de la enfermedad, trastorno o afección médica de un paciente;
 20 (b) suprimir la enfermedad, trastorno o afección médica, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad, trastorno o afección médica de un paciente; o
 (d) aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección médica un paciente.

- 25 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de un ácido o una base que es aceptable para administrar a un paciente, tal como un mamífero. Dichas sales se pueden obtener a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables y a partir de bases farmacéuticamente aceptables. Habitualmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se preparan a partir de ácidos.

- 30 Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, místico, nítrico, pamoico, pantoténico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, xinafoico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico), ácido naftaleno-1,5-disulfónico y similares.

- 35 El término "solvato" significa un complejo o un agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un disolvente. Dichos solvatos son habitualmente sólidos cristalinos que presentan una proporción molar sustancialmente fija entre soluto y disolvente. Disolventes representativos incluyen, a título de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

Se podrá apreciar que en la expresión "o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de un estereoisómero del mismo" está concebida para incluir todas las permutaciones de sales, solvatos y estereoisómeros, tales como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de un compuesto de fórmula (I).

- 40 La expresión "grupo saliente" significa un grupo funcional o átomo que puede ser desplazado por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleófila. A modo de ejemplo, grupos salientes representativos incluyen halógeno, tales como grupos cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

- 45 La expresión "grupo protector de amino" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no pretendidas en un nitrógeno de un grupo amino. Grupos protectores de amino representativos incluyen, entre otros, mismos, formilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanóilo, tales como acetilo; grupos alcoxicarbonilo, tales como terc-butoxicarbonilo (Boc) ; grupos arilmtoxycarbonilo, tales como benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) ; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1, 1-di- (4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y terc- butildimetilsililo (TBDMS) ; y similares.

- 50 La expresión "grupo protector de hidroxilo" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas de un grupo hidroxilo. La expresión "grupo protector de hidroxilo" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un grupo hidroxilo. Grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, entre otros, grupos sililo, incluyendo grupos trialquil(C1-6)sililo, tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), terc-butildimetilsililo (TBS) y similares; ésteres (grupos acilo) incluyendo grupos alcanóilo (C1-6), tales como formilo, acetilo y similares; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), difenilmetilo

(benchidrido, DPM) y similares. Adicionalmente, dos grupos hidroxilo también pueden estar protegidos como un grupo alquilideno, tal como prop-2-ilidina, formado, por ejemplo, mediante la reacción con una cetona, tal como acetona.

Procedimientos generales de síntesis

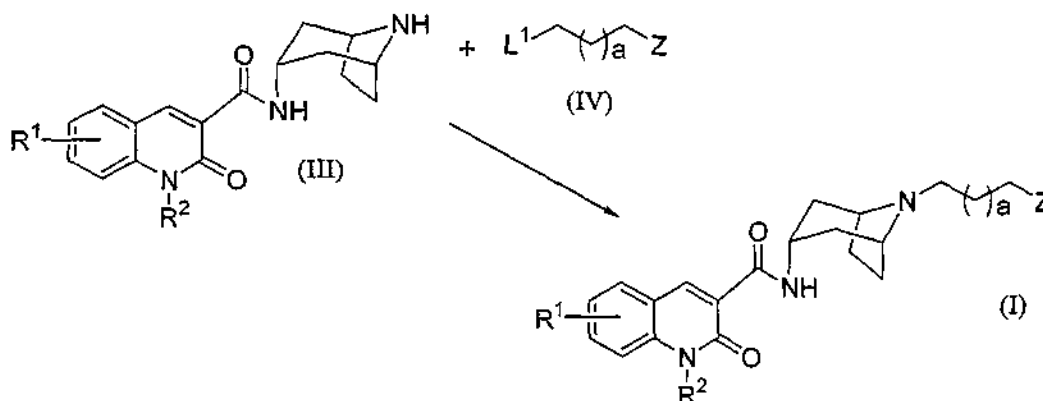
Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales iniciales fácilmente disponibles usando LOS procedimientos y procedimientos generales siguientes. Aunque un aspecto particular de la invención se ilustra en los esquemas que se presentan a continuación, los expertos en la materia reconocerán que todos los aspectos de la invención se pueden preparar usando los procedimientos descritos en el presente documento o usando otros procedimientos, reactivos y materiales iniciales conocidos para los expertos en la materia. Se podrá apreciar asimismo que allí donde se proporcionan condiciones habituales o preferidas del procedimiento (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de los reactantes, disolventes, presiones, etc.), se pueden usar asimismo otras condiciones para los procedimientos excepto cuando se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de la reacción pueden variar con los reactantes o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones las puede determinar un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

Adicionalmente, tal como resultará evidente para los expertos en la materia, pueden resultar necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas de protección y desprotección, son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, diversos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en TT. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y referencias citadas en el mismo.

Los sustituyentes y variables mostrados en los esquemas siguientes tienen las definiciones proporcionadas en el presente documento, excepto cuando se indique lo contrario.

En un procedimiento de síntesis, los compuestos de fórmula (I) se preparan como se ilustra en el esquema A:

Esquema A



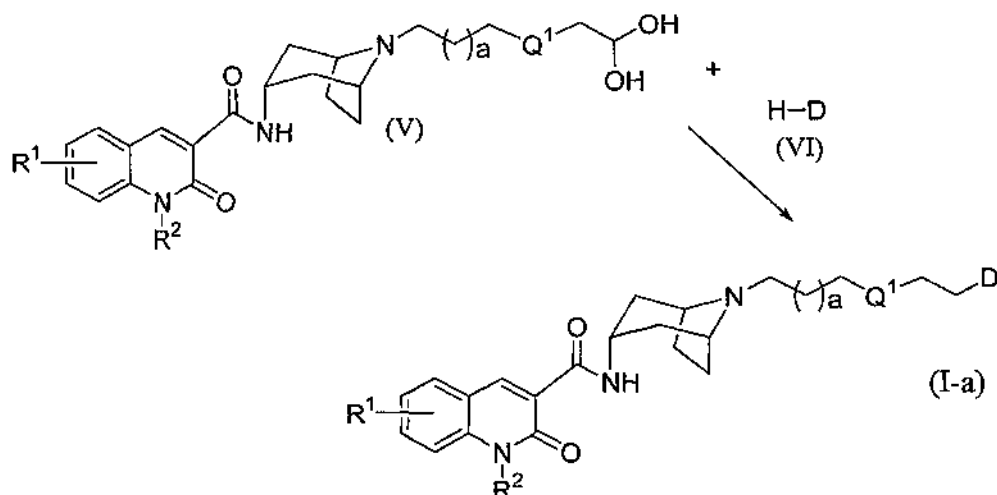
Como se muestra en el Esquema A, un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IV) en la que L^1 es un grupo saliente, tal como halo, por ejemplo, cloro, o un grupo éster sulfónico, tal como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares, para proporcionar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato o estereoisómero del mismo.

Cuando L^1 es un grupo saliente halo, tal como cloro, normalmente la reacción se lleva a cabo poniendo en contacto un compuesto de fórmula (III) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 equivalentes de un compuesto de fórmula (IV) en un diluyente inerte, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), en presencia de un exceso de una base, por ejemplo entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 equivalentes de la base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina o 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), en presencia de un catalizador, tal como yoduro sódico. Diluyentes inertes adecuados incluyen asimismo DMF, diclorometano, triclorometano, 1,1,2,2-tetracloroetano, tetrahidrofurano, metano, etanol y similares. Catalizadores adecuados incluyen, por ejemplo, yoduro de sodio, yoduro de potasio y yoduro de tetrabutilamonio. La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 48 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa.

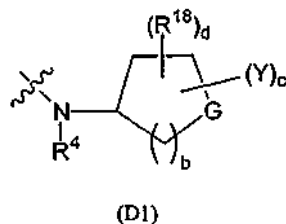
El producto de fórmula (I) se aísla y purifica mediante procedimientos convencionales. Por ejemplo, el producto se puede concentrar hasta sequedad a presión reducida, suspender en una solución acuosa de ácido débil y purificar mediante cromatografía HPLC.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), en la que X es carbono y Q se selecciona de $-A(CH_2)_2N(R^4)-$ y $-S(O)_2(CH_2)_2N(R^4)-$ o X es nitrógeno y Q se selecciona de $-S(O)_2(CH_2)_2-$ y $-A(CH_2)_2-$; se pueden preparar como se ilustra en el Esquema B que se muestra a continuación, para proporcionar un compuesto de fórmula (I-a).

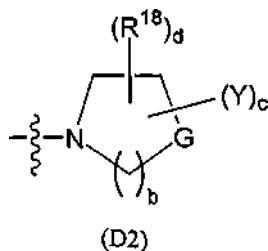
Esquema B



Como se muestra en el Esquema B, un compuesto de fórmula (V), en la que Q¹ se selecciona de $-S(O)_2-$ y $-A-$, se hace reaccionar con un compuesto de amina H-D de fórmula (VI), en la que D se selecciona de un resto de fórmula (D1):



y un resto de fórmula (D2):



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

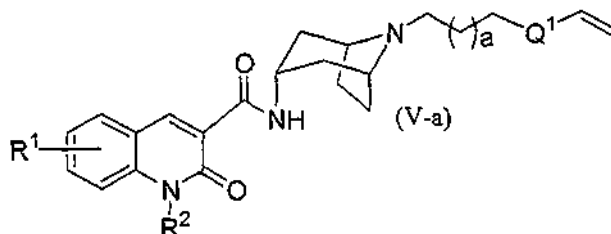
Se entenderá que mientras que el compuesto intermedio (V) se muestra en la forma de un hidrato de aldehído, el intermedio (V) se puede representar de forma equivalente en la forma de un aldehído.

En el esquema B, el compuesto intermedio (V) se acopla de forma reductora con una amina de fórmula (VI) para proporcionar un compuesto de fórmula (I-a). Típicamente, se prepara una solución de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes de la amina de fórmula (VI) y un agente reductor en un diluyente inerte en presencia de una base, tal como, por ejemplo, *N,N* diisopropiletilamina o 1, 8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU). Agentes reductores adecuados, por ejemplo, incluyen hidrógeno en presencia de un catalizador metálico del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbón, o un borohidruro, tal como triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, cianoborohidruro de litio, y similares. Diluyentes inertes adecuados incluyen acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano (DCM) y dicloroetano, alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico, o mezclas de los mismos.

El intermedio (V) se añade lentamente a la mezcla de aminas. Generalmente, esta reacción se realiza a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C durante un período de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. El

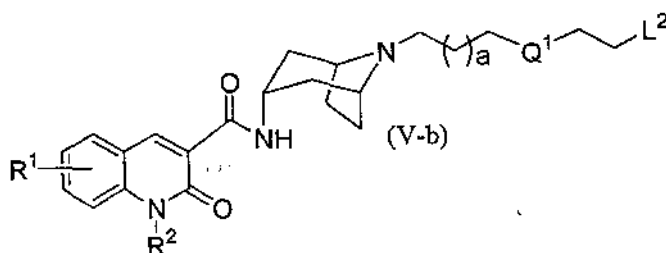
producto de reacción se aísla después usando procedimientos convencionales, tales como extracción, recristalización, cromatografía y similares.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (I-a), en la que Q^1 es $-S(O)_2-$ se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio (V-a):



con un compuesto de fórmula (VI), para proporcionar un compuesto de fórmula (I-a), en la que Q^1 es $-S(O)_2-$, o una sal o solvato o estereoisómero del mismo. Esta reacción normalmente se realiza en presencia de una base, tal como N,N-diisopropiletilamina o bases inorgánicas, tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio cuando las aminas de la reacción se proporcionan en forma de sal, o en ausencia de una base cuando las aminas de la reacción se proporcionan en forma neutra. Generalmente, esta reacción se lleva a cabo en un diluyente inerte, tal como diclorometano, metanol, etanol, DMF o agua, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C hasta que la reacción esté sustancialmente completa. El producto de reacción se aísla después usando procedimientos convencionales, tales como extracción, recristalización, cromatografía y similares.

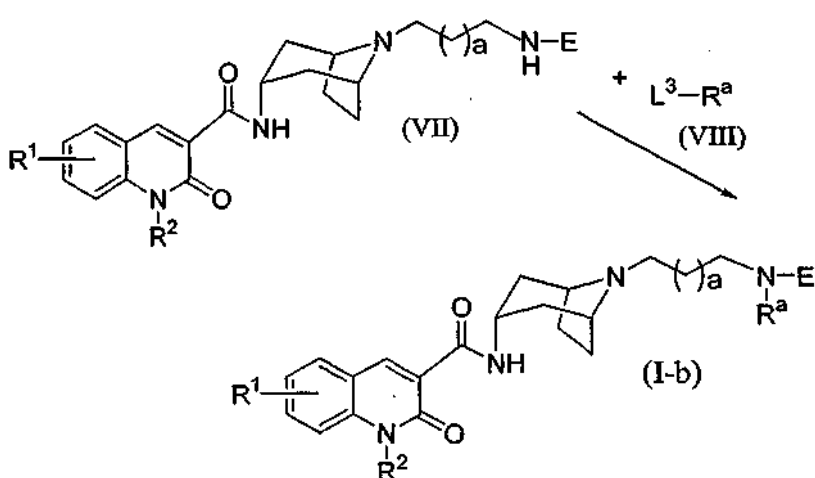
Un compuesto de fórmula (I-a) también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio (V-b):



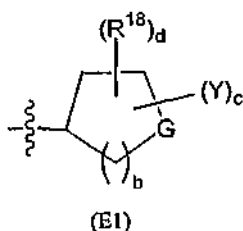
en la que L^2 es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (VI), para proporcionar un compuesto de fórmula (I-a). Las condiciones típicas para esta reacción de acoplamiento se describen en el Esquema A.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I), en la que X es carbono y Q se selecciona de $-A^1-$ y $-A^1(CH_2)_2N(R^4)-$; o X es nitrógeno y Q se selecciona de $-A^1(CH_2)_2-$, en la que A^1 se selecciona de $-N(C(O)R^5)-$, $-N(C(O)NR^{6a}R^{6b})-$, $-N(S(O)_2\text{alquilo } C_{1-3})-$, y $-N(S(O)_2NR^{6a}R^{6b})-$; se pueden preparar como se ilustra en el Esquema C que se muestra a continuación:

Esquema C



Como se muestra en el Esquema C, un compuesto de fórmula (VII), en la que E se selecciona de un resto de fórmula (E1):

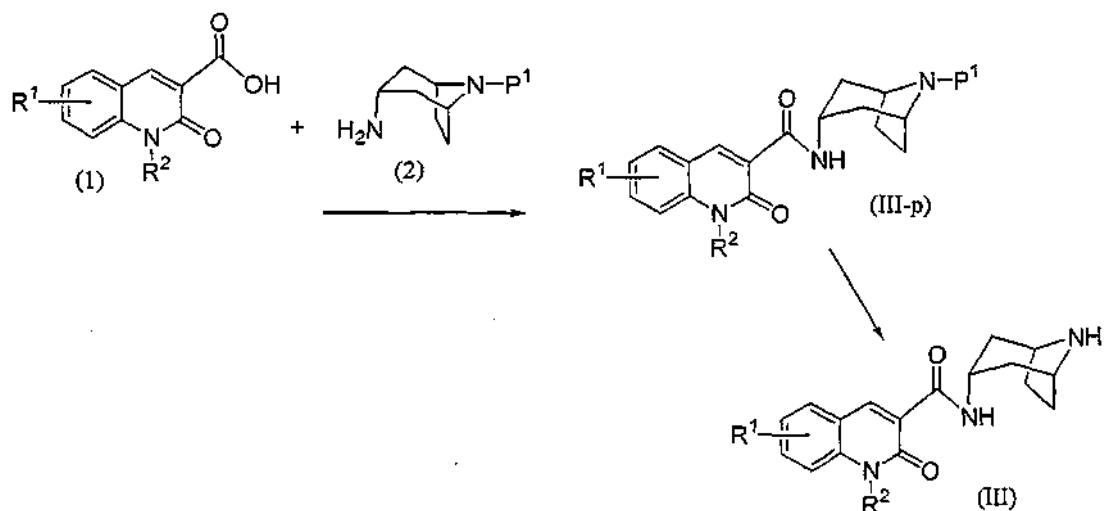


y un resto de fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{D}$, en la que D se selecciona de un resto de fórmula (D1) y un resto de fórmula (D2); se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII), en la que L^3-R^a es alquil C_{1-4} isocianato, L^3 es un grupo saliente, tal como halo, p-nitrofenol, o un grupo éster sulfónico, y R^a es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{alquilo C}_{1-3}$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, para proporcionar un compuesto de fórmula (I-b) o una sal o solvato o estereoisómero del mismo.

Normalmente, el compuesto (VII) se pone en contacto con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 equivalentes del compuesto (VIII) en un diluyente inerte, tal como diclorometano, cloroformo, N-metilpirrolidinona, DMF, o similares, en presencia de 2 a 3 equivalentes de una base, tal como N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, y similares. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 120°C durante entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 24 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa para proporcionar un compuesto de fórmula (I-b).

Un compuesto de fórmula (III) se puede preparar como se ilustra en el Esquema D:

Esquema D



En el Esquema D, un ácido quinolinona carboxílico sustituido (1) se hace reaccionar con un aminotropano protegido (2), en el que P^1 es un grupo protector de amino, para proporcionar un intermedio protegido (III-p), que después se desprotege para proporcionar un compuesto de fórmula (III).

Un ácido quinolinona carboxílico sustituido (1) se puede preparar fácilmente mediante procedimientos similares a los reportados en la literatura en Suzuki et al, Heterocycles, 2000, 53, 2471-2485 y descritos en los ejemplos siguientes.

Un aminotropano protegido (2) o aminoazabicyclooctano se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Por ejemplo, cuando el grupo protector P^1 es Boc, el tropano protegido se puede preparar poniendo en contacto 2,5-dimetoxi tetrahidrofurano con entre aproximadamente 1 y 2 equivalentes, preferiblemente aproximadamente 1,5 equivalentes de bencil amina y un ligero exceso, por ejemplo aproximadamente 1,1 equivalentes, de ácido 1,3-acetonadicarboxílico en una solución acuosa ácida en presencia de un agente tampón tal como hidrógenofosfato sódico. La mezcla de reacción se calienta a entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 100°C para asegurar descarboxilación de cualquier producto intermedio carboxilado en el producto, 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona, habitualmente N-benciltropanona.

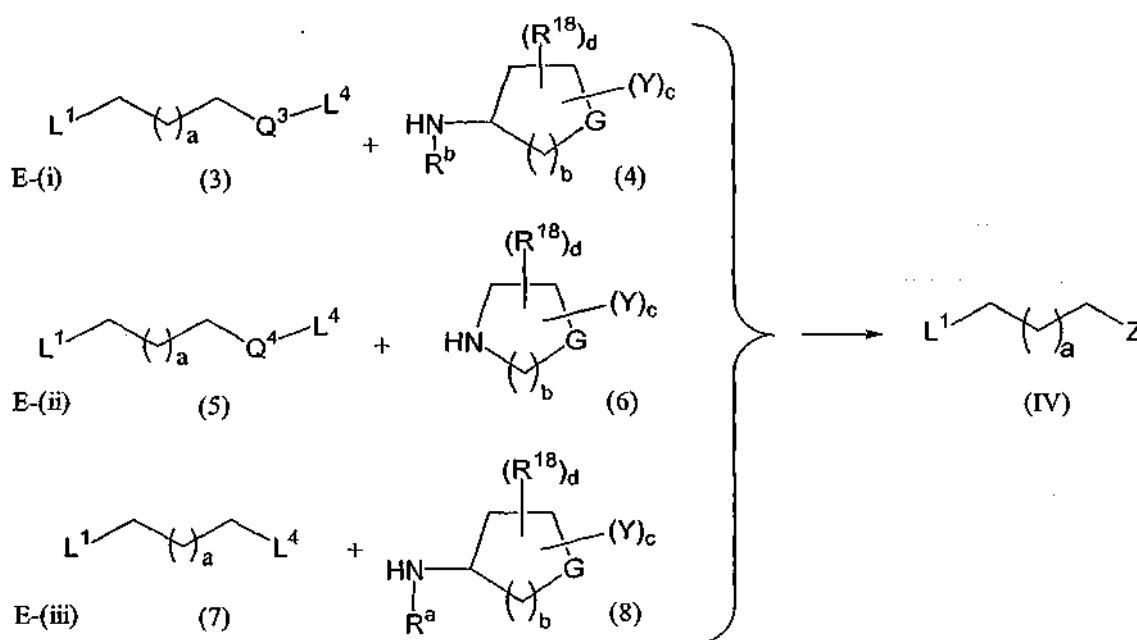
La N-benciltropanona resultante se hace reaccionar normalmente con un ligero exceso de dicarbonato de di-terc-butilo (habitualmente $(\text{Boc})_2\text{O}$), por ejemplo, aproximadamente 1,1 equivalentes, en atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición para proporcionar un intermedio protegido con Boc, éster terc-butilico de ácido 3-oxo-8-azabicyclo [3.2.1] octano-8-carboxílico. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 a aproximadamente 72 horas. Por último, el éster terc-butilico del ácido

3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se pone en contacto con un gran exceso, por ejemplo al menos aproximadamente 25 equivalentes, de formiato de amonio en un diluyente inerte, tal como metanol, en presencia de un catalizador de metal de transición para proporcionar el intermedio relación (2) en el que P^1 es Boc, en la configuración *endo* con alta estereoespecificidad, por ejemplo, una proporción *endo* a *exo* > 99: 1. La reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 a aproximadamente 72 horas o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. Es ventajoso añadir el reactivo de formiato de amonio en porciones. Por ejemplo, el éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico se pone en contacto con una parte inicial de formiato de amonio de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 equivalentes. Después de un intervalo de aproximadamente 12 a aproximadamente 36 horas, se añade una porción adicional de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 equivalentes de formiato de amonio. La adición posterior puede ser repetida después de un intervalo similar. El producto puede ser purificado por procedimientos convencionales, tales como extracción alcalina.

El compuesto intermedio (III) se puede preparar mediante acoplamiento de un ácido quinolona carboxílico sustituido (1), con un aminotropano protegido (2) bajo condiciones similares a las descritas en el Esquema A para la formación de enlace amida. El grupo protector P^1 se puede eliminar mediante procedimientos estándar para proporcionar un compuesto intermedio (III). Por ejemplo, cuando el grupo protector es Boc, normalmente la eliminación se realiza mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético, proporcionando la sal de ácido del intermedio. El grupo protector Cbz, para otro ejemplo, se elimina convenientemente mediante hidrogenólisis sobre un catalizador metálico adecuado tal como paladio sobre carbono.

Un compuesto intermedio de fórmula (IV) se puede preparar como se ilustra en el Esquema E:

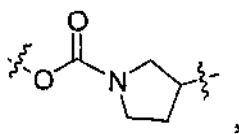
Esquema E



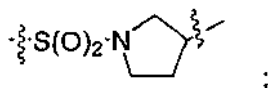
Como se muestra en el Esquema E, un compuesto de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar una amina, intermedio (4), (6), o (8), con intermedio (3), (5), o (7), respectivamente, que contiene L^4 , un grupo saliente, para proporcionar un compuesto de fórmula (IV). Q^3 y Q^4 se definen a continuación.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) en la que X es carbono y Q se selecciona de $-S(O)_2CH_2C(O)N(R^3)-$, $-S(O)_2(CH_2)_2N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^{7a})-$, $-OC(O)N(R^{7b})-$, y $-A(CH_2)_2N(R^4)-$, se pueden preparar mediante el Esquema E- (i), haciendo reaccionar el intermedio (3) que L^1 y L^4 son grupos salientes, y Q^3 se selecciona de $-S(O)_2CH_2C(O)-$, $-S(O)_2(CH_2)_2-$, $-S(O)_2-$, $-OC(O)-$, y $-A(CH_2)_2-$, con el intermedio (4) en la que R^b se selecciona de entre R^3 , R^4 , R^{7a} , y R^{7b} y como se define en el presente documento; para proporcionar un compuesto de fórmula (IV).

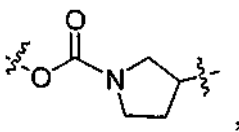
De un modo similar, un compuesto de fórmula (IV), en el que X es nitrógeno y Q se selecciona de $-S(O)_2CH_2C(O)-$, $-SCH_2C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2(CH_2)_2-$, $-OC(O)-$, $-A(CH_2)_2-$,



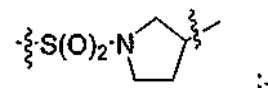
y



- 5 se puede preparar mediante el Esquema E-(ii) haciendo reaccionar el intermedio (5), en el que L^1 y L^4 son grupos salientes y Q^1 se selecciona de $-\text{S(O)}_2\text{CH}_2\text{C(O)}-$, $-\text{SCH}_2\text{C(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{OC(O)}-$, $-\text{A}(\text{CH}_2)_2-$,



y

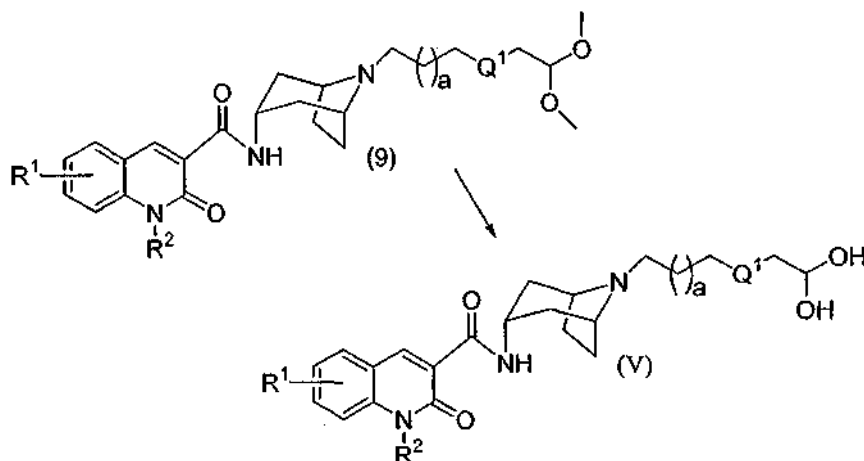


con el compuesto intermedio (6), para proporcionar un compuesto de fórmula (IV).

- 10 Del mismo modo, un compuesto de fórmula (IV) en la que X es carbono y Q es $-\text{A}^1-$, en la que A^1 se selecciona $-\text{N}\{\text{C(O)}\text{R}^{5b}\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)}\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}\}-$, $-\text{N}\{\text{S(O)}_2\text{alquilo C}_{1-3}\}-$, y $-\text{N}\{\text{S(O)}_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}\}-$; se puede preparar mediante el Esquema E- (iii) haciendo reaccionar el intermedio (7) en el que L^1 y L^4 son grupos salientes, con el compuesto intermedio (8), en el que R^a es $-\text{C(O)}\text{R}^5$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, $-\text{S(O)}_2\text{alquilo C}_{1-3}$ o $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, para proporcionar un compuesto de fórmula (IV).
- 15 Las reacciones del Esquema E normalmente se llevan a cabo en las condiciones descritas anteriormente para el Esquema A, y se ilustran adicionalmente en los Ejemplos en el presente documento.

Un compuesto de fórmula (V) se puede preparar como se ilustra en el Esquema F:

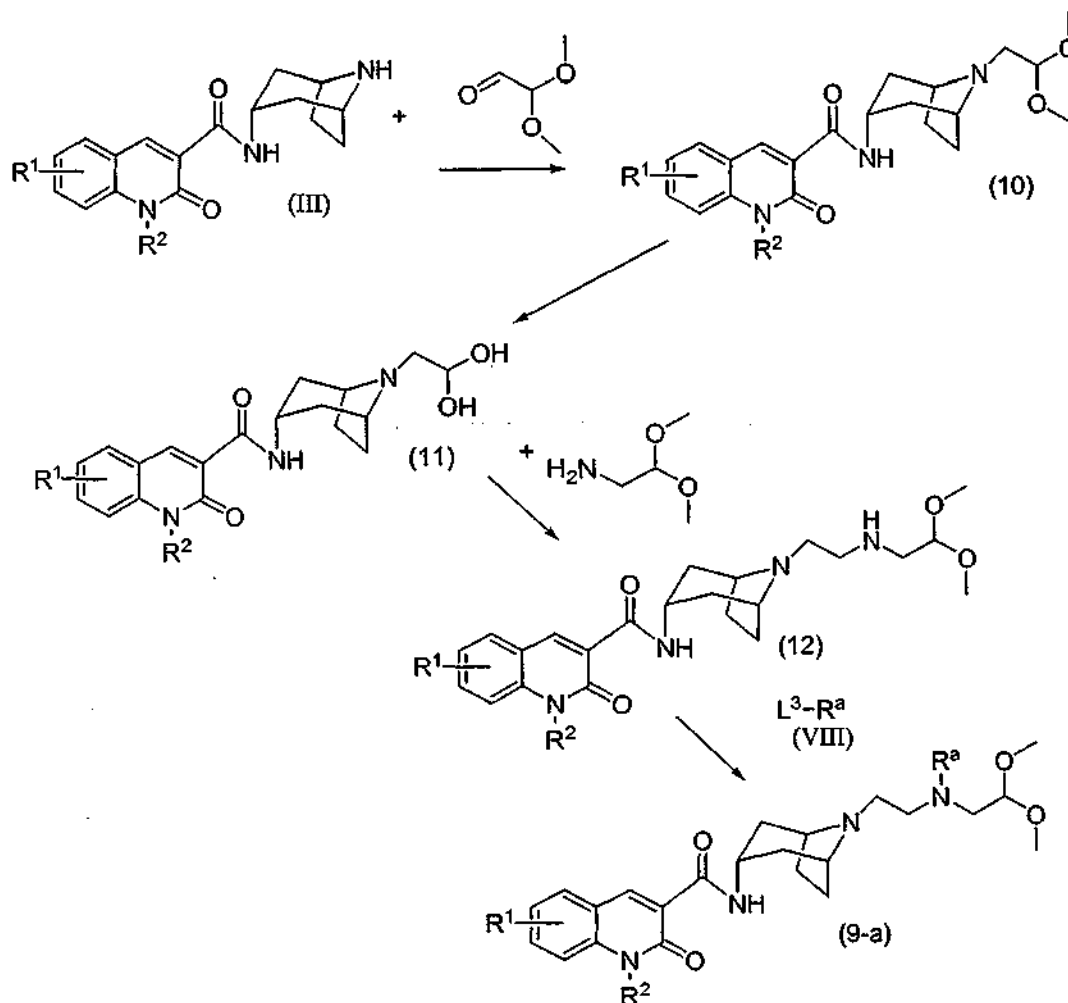
Esquema F



- 20 en el que un compuesto intermedio acetal dimetoxi (9) (en el que Q^1 se selecciona de $-\text{S(O)}_2-$ y $-\text{A}-$) se hidroliza en una solución acuosa de un ácido fuerte, por ejemplo, HCl 3 N o 6 N, para proporcionar un compuesto de fórmula (V). Mientras que el compuesto intermedio (V) se muestra en la forma de un hidrato de aldehído, se puede representar de forma equivalente en la forma de un aldehído.

- 25 Un compuesto intermedio (9-a), representante del intermedio (9), en el que a es 0, y Q^1 se selecciona de $-\text{N}\{\text{C(O)}\text{R}^{5b}\}-$, $-\text{N}\{\text{C(O)}\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}\}-$, $-\text{N}\{\text{S(O)}_2\text{alquilo C}_{1-3}\}-$, y $-\text{N}\{\text{S(O)}_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}\}-$, se pueden preparar como se ilustra en el Esquema G:

Esquema G



Como se muestra en el Esquema G, el intermedio (III) se N-alkila de forma reductora mediante reacción con dimetoxiacetaldehído para proporcionar un intermedio de fórmula (10). Esta reacción se lleva a cabo típicamente poniendo en contacto el intermediario (III) con entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 equivalentes de dimetoxiacetaldehído en un diluyente inerte en presencia de una base, tal como *N*, *N*-diisopropiletilamina, y entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes de un agente reductor. La reacción se lleva a cabo normalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. Diluyentes inertes adecuados incluyen diclorometano, triclorometano, 1, 1,2,2-tetracloroetano, y similares. Agentes reductores típicos incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. El producto (10) se aísla mediante procedimientos estándar.

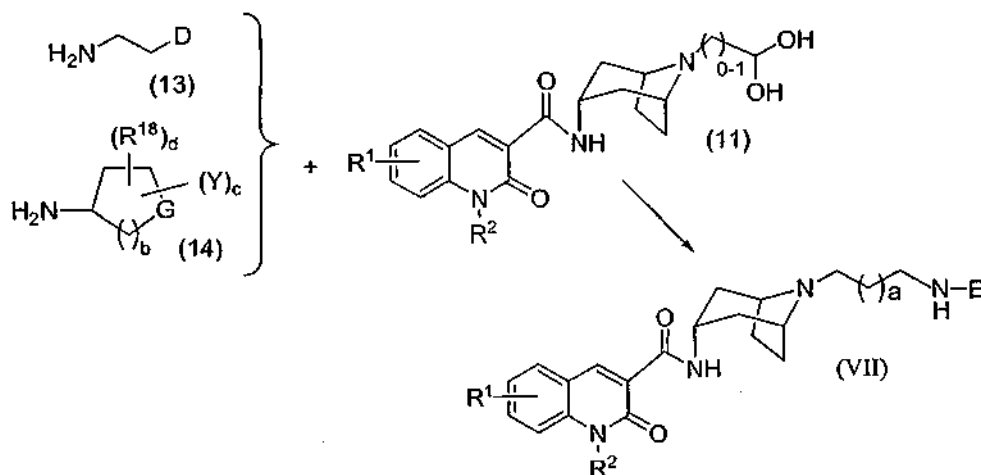
A continuación, el dimetoxi intermedio (10) se hidroliza en una solución acuosa de un ácido fuerte, por ejemplo HCl 3N o 6H, para proporcionar el dihidroxietilo intermedio (11). La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa.

A continuación, intermedio (11) se acopla de forma reductora con aminoacetaldehído dimetil acetal, para proporcionar el intermedio (12). Típicamente se prepara una solución de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes del aminoacetaldehído dimetil acetal y un agente reductor en un diluyente inerte. El intermedio (11) se añade lentamente a la mezcla de aminas. La reacción se lleva a cabo normalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa.

Por último, el intermedio (12) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII) para proporcionar el intermedio (9-a). Las condiciones típicas para esta reacción se describen en el Esquema C en el presente documento.

Un compuesto de fórmula (VII) se puede preparar como se muestra en el Esquema H:

Esquema H

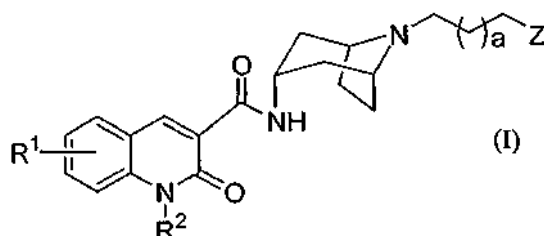


mediante acoplamiento reductor de un dihidroxi acetal intermedio (11) con el intermedio (13) o (14), para proporcionar un compuesto de fórmula (VII). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VII) en la que E es un resto de fórmula (E1) se puede preparar mediante acoplamiento reductor del intermedio (11) con el intermedio (14). Mientras que un compuesto de fórmula (VII) en la que E es un resto de fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{D}$ se puede preparar mediante acoplamiento reductor del intermedio (11) con el intermedio (13). Las condiciones típicas para estas reacciones se han descrito anteriormente en el Esquema B.

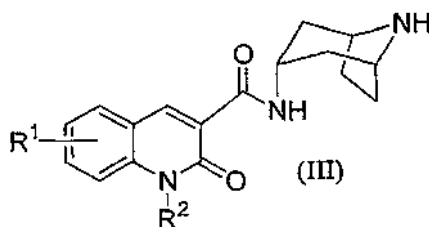
Los compuestos de fórmulas (VI) y (VIII) y los intermedios (3), (4), (5), (6), (7), (8), (13) y (14) usados en las reacciones descritas en la presente solicitud están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante procedimientos estándar a partir de materiales de partida comunes.

Detalles adicionales respecto a condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o intermedios de los mismos se describen en los ejemplos siguientes.

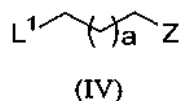
De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I):



en la que R^1 , R^2 , a y Z son como se definen en el presente documento para un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):

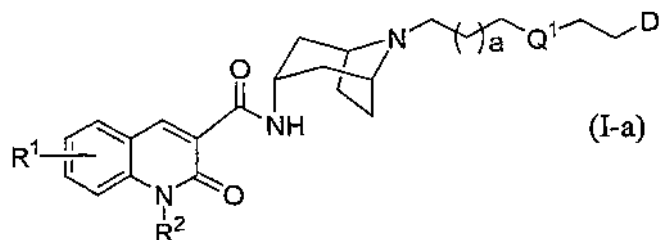


o una sal o estereoisómero del mismo, con un compuesto de fórmula (IV):



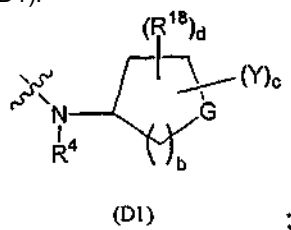
en la que L^1 es un grupo saliente, para proporcionar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención proporciona además un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I-a):

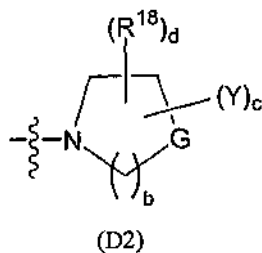


en la que:

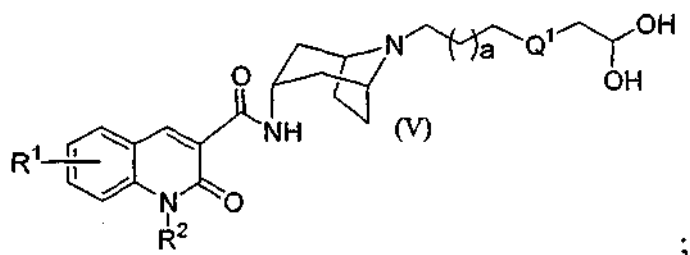
- 5 Q^1 se selecciona de $-S(O)_2-$, y $-A-$; y
 D se selecciona de un resto de fórmula (D1):



y
 un resto de fórmula (D2):



- 10 en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^{18} , A, Y, G, a, b, c, y d son como se definen en el presente documento para un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



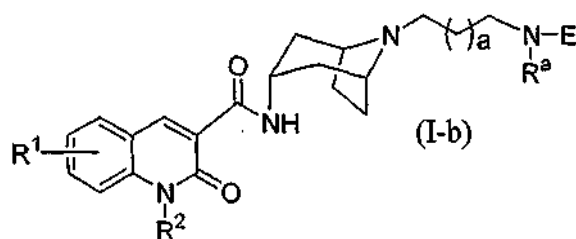
con un compuesto de fórmula (VI):

- 15 H-D (VI)

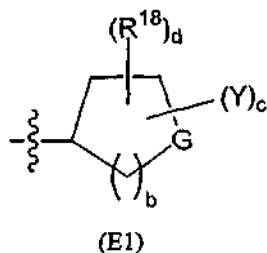
para proporcionar un compuesto de fórmula (I-a) o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona adicionalmente un compuesto de Fórmula (I-a).

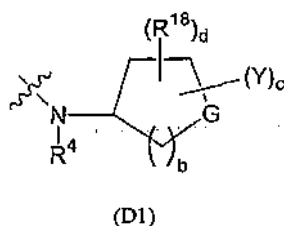
La invención proporciona también un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I-b):



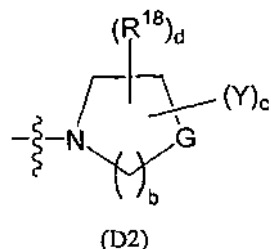
en la que R^a es $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^{6a}R^{6b}$, $-S(O)_2$ alquilo C_{1-3} o $-S(O)_2NR^{6a}R^{6b}$; y E se selecciona de un resto de fórmula (E1):



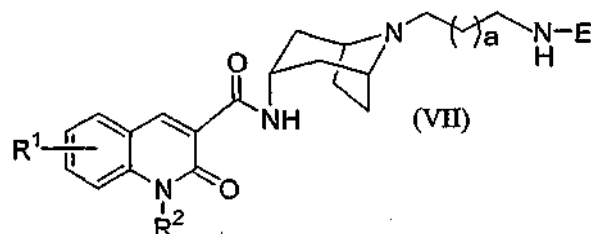
5 y un resto de fórmula $-CH_2CH_2-D$, en la que D se selecciona de un resto de fórmula (D1):



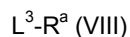
y un resto de fórmula (D2):



10 en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{18} , Y, G, a, b, c, y d son como se definen en el presente documento para un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



con un compuesto de fórmula (VIII):



15 en el que L^3-R^a es alquilo C_{1-4} isocianato, o L^3 es un grupo saliente, y R^a es $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^{6a}R^{6b}$, $-S(O)_2$ alquilo C_{1-3} , o $-S(O)_2NR^{6a}R^{6b}$; para proporcionar un compuesto de fórmula (I-b) o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I-b).

La invención proporciona adicionalmente el producto de los procedimientos descritos en el presente documento.

Composiciones Farmacéuticas

Los compuestos de quinolinona-carboxamida de la invención se administran habitualmente a un paciente en forma de composición farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden administrar al paciente mediante cualquier vía de administración aceptable incluidas, entre otras, los modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalado, tópica (incluida la transdérmica) y parenteral.

De acuerdo con lo anterior, en uno de sus aspectos de las composiciones, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente, dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender otros agentes terapéuticos y/o de formulación, si se desea.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden habitualmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Habitualmente, dichas composiciones farmacéuticas contendrán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 95 % en peso del principio activo; preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 70 % en peso; y más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 % en peso del principio activo.

En las composiciones farmacéuticas de la invención se puede usar cualquier vehículo o excipiente convencional. La elección de un vehículo o excipiente particular, o combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración que se esté usando para tratar a un paciente particular o del tipo de enfermedad o afección médica. En este sentido, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo de administración particular se encuentra dentro del alcance de los expertos en las técnicas farmacéuticas. Además, los ingredientes de dichas composiciones se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo, Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178. A título de ilustración adicional, las técnicas convencionales de formulación se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan habitualmente mezclando o combinando completa e íntimamente un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. En caso necesario o necesario, la mezcla uniformemente combinada resultante se puede conformar o cargar en comprimidos, cápsulas, píldoras o similares usando procedimientos y equipos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden envasarse preferentemente en forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" significa una unidad físicamente discreta adecuada para administrar a un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado tanto solo como junto con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación unitarias pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras y similares.

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

Cuando están concebidas para la administración oral en forma de dosificación sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán habitualmente un compuesto de la presente invención como principio activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico. Opcionalmente o alternativamente, dichas formas de dosificación sólidas pueden comprender asimismo: (1) cargas o expansores, tales como almidones, celulosa microcristalina ciclodextrinas, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silicio; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes

disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; (5) agentes retardantes de la solución, tal como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y/o arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y/o mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; (11) agentes tampón.

En las composiciones farmacéuticas de la invención también puede haber presentes agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes. Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes hidrosolubles, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tal como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares. Los revestimientos para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares incluyen los usados para revestimientos entéricos, tales como acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de éster ácido metacrílico y ácido metacrílico, acetato de trimetilato de celulosa (CAT), carboximetilcelulosa (CMEC), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), y similares.

Si se desea, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular también para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo usando, a título de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables; u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas.

Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener opcionalmente, agentes opacificantes y pueden formularse de modo que liberen solo el principio activo o, preferentemente, en una porción determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente de un modo retardado. Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también pueden estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral incluyen, a título ilustrativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Dichas formas de dosificación líquidas normalmente comprenden el principio activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (tales como, por ejemplo, aceites de algodón, aceite de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Las suspensiones, además de los principios activos, puede contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto, y mezclas de los mismos.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para la administración por inhalación. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración mediante inhalación se encontrarán habitualmente en forma de aerosol o de polvos. Dichas composiciones se administran generalmente usando dispositivos de administración muy conocidos, tales como un inhalador con dosímetro, un inhalador de polvo seco, un nebulizador o un dispositivo de administración similar.

Cuando se administran por inhalación usando un recipiente presurizado, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán habitualmente el principio activo y un propelente adecuado, tal como diclorodifluometano, triclorofluometano, diclorotetrafluometano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

Además, la composición farmacéutica se puede encontrar en forma de cápsula o cartucho (realizado, por ejemplo, a partir de gelatina) que comprenden un compuesto de la invención y un polvo adecuado para usar en un inhalador de polvo. Las bases adecuadas de polvo incluyen, a título de ejemplo, lactosa o almidón.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también por vía transdérmica usando sistemas de liberación transdérmica y excipientes conocidos. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede mezclar con potenciadores de la permeabilidad, tales como propilenglicol, monolaurato de macrogol, azacicloalcan-2-onas y similares, e incorporar en un parche o sistema de administración similar. Si se desea, en dichas composiciones transdérmicas se pueden usar excipientes adicionales, incluidos agentes gelificantes, emulsionantes y tampones.

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

Ejemplo de formulación A

Se preparan cápsulas de gelatina dura para administración oral del siguiente modo:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	50 mg
Lactosa (líoofilizada)	200 mg
Estearato de magnesio	10 mg

Procedimiento representativo: Los ingredientes se mezclan completamente y a continuación se cargan en una cápsula de gelatina dura (260 mg) de la composición por cápsula).

5 Ejemplo de formulación B

Se preparan cápsulas de gelatina dura para administración oral del siguiente modo:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	20 mg
Almidón	89 mg
Celulosa microcristalina	89 mg
Estearato de magnesio	2 mg

- 10 Procedimiento representativo: Los ingredientes se mezclan completamente y a continuación se pasan a través de un filtro del N° 45 US de abertura de malla y se cargan en una cápsula de gelatina dura (200 mg de la composición por cápsula).

Ejemplo de formulación C

Se preparan cápsulas para administración oral del siguiente modo:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	10 mg
Monooleato de polioxietilensorbitán	50 mg
Polvo de almidón	250 mg

- 15 Procedimiento representativo: Los ingredientes se mezclan completamente y a continuación se cargan en una cápsula de gelatina (310 mg) de la composición por cápsula).

Ejemplo de formulación D

Se preparan comprimidos para administración oral del siguiente modo:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	5 mg
Almidón	50 mg
Celulosa microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona (10 % en peso en agua)	4 mg
Almidón de carboximetil sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1 mg

- 20 Procedimiento representativo: El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz de malla de EE.UU. n° 45 y se mezclan minuciosamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, y esta mezcla se pasa después a través de un tamiz de malla de EE.UU. n° 14. Los gránulos producidos de este modo se secan a 50-60 °C y se pasa a través de un tamiz de malla de EE.UU. N° 18. El almidón de carboximetil sódico, estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a través de un tamiz de malla de EE.UU. n° 60, se añaden a los gránulos. Después de mezclar, la mezcla se comprime en una prensa para comprimidos, para dar un comprimido con un peso de 100 mg.
- 25

Ejemplo de formulación E

Se preparan comprimidos para administración oral del siguiente modo:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	25 mg
Celulosa microcristalina	400 mg
Dióxido de silicio ahumado	10 mg
Ácido esteárico	5 mg

Procedimiento representativo: Los ingredientes se mezclan completamente y a continuación se comprimen para formar los comprimidos (440 mg de la composición por comprimido).

Ejemplo de formulación F

- 5 Se preparan comprimidos con una sola ranura para administración oral del siguiente modo:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	15 mg
Almidón de maíz	50 mg
Croscarmelosa sódica	25 mg
Lactosa	120 mg
Estearato de magnesio	5 mg

Procedimiento representativo: Los ingredientes se mezclan completamente y a continuación se comprimen para formar un comprimido de una ranura (215 mg de la composición por comprimido).

Ejemplo de formulación G

- 10 Se preparan una suspensión para administración oral del siguiente modo:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	0,1 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparaben	0,15 g
Propilparaben	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución del 70 %)	12,85 g
Veegum k (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Procedimiento representativo: Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión que contiene 10 mg del principio activo por 10 ml de la suspensión.

Ejemplo de formulación H

- 15 Se preparan un polvo seco para la administración por inhalación del siguiente modo:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1,0 mg
Lactosa	25 mg

Procedimiento representativo: Se procede a la micronización del principio activo y se mezcla con lactosa. Esta mezcla se carga a continuación en un cartucho de gelatina para inhalación. El contenido del cartucho se administra usando un inhalador de polvo.

- 20 **Ejemplo de formulación I**

Se preparan un polvo seco para la administración por inhalación en un inhalador de dosis medida del siguiente modo:

- 25 Procedimiento representativo: Una suspensión que contiene un 5 % en peso del compuesto de la invención y un 0,1 % en peso de lecitina se prepara dispersando 10 g del principio activo como partículas micronizadas con un tamaño medio inferior a 10 μm en una disolución formada a partir de 0,2 g de lecitina disuelta en 200 ml de agua desmineralizada. La suspensión se liofiliza y el material resultante se microniza hasta obtener partículas con un diámetro medio inferior a 1,5 μm . Las partículas se cargan en cartuchos con 1, 1, 1, 2-tetrafluoroetano presurizado.

Ejemplo de formulación J

Se prepara una formulación inyectable del siguiente modo:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	0,2 g
Solución tampón de acetato sódico (0,4M)	40 mL
HCl (0,5 N) o NaOH (0,5 N)	c.s. hasta pH 4
Agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 20 ml

- 5 Procedimiento representativo: Se mezclan los ingredientes anteriores y se ajusta el pH a $4 \pm 0,5$ usando HCl 0,5N o NaOH 0,5N.

Ejemplo de formulación K

Se preparan cápsulas para administración oral del siguiente modo:

Ingredientes	Cantidad
Compuestos de la invención	4,05 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 103)	259,2 mg
Estearato de magnesio	0,75 mg

- 10 Procedimiento representativo: Los ingredientes se mezclan completamente y a continuación se cargan en una cápsula de gelatina (tamaño nº 1, blanca, opaca) (264 mg) de la composición por cápsula).

Ejemplo de formulación L

Se preparan cápsulas para administración oral del siguiente modo:

Ingredientes	Cantidad
Compuestos de la invención	8,2 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 103)	139,05 mg
Estearato de magnesio	0,75 mg

- 15 Procedimiento representativo: Los ingredientes se mezclan completamente y a continuación se cargan en una cápsula de gelatina (tamaño nº 1, blanca, opaca) (148 mg) de la composición por cápsula).

Se entenderá que cualquier forma de los compuestos de la invención (es decir, base libre, sal farmacéutica o solvato) que sea adecuada para el modo particular de administración, se puede usar en las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

Utilidad

- 20 Los compuestos de quinolinona-carboxamida de la invención son agonistas del receptor 5-HT₄ y, por lo tanto, se espera que resulten útiles en el tratamiento de afecciones en las que intervienen los receptores 5-HT₄ o asociadas con la actividad del receptor 5-HT₄, es decir, afecciones médicas que mejoran mediante el tratamiento con agonistas del receptor 5-HT₄. Dichas afecciones médicas incluyen, entre otras, síndrome intestinal irritable (SII), estreñimiento crónico, dispepsia funcional, vaciado gástrico retardado, enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE),
- 25 gastroparesia, gastropatía diabética e idiopática, íleon postoperatorio, seudoobstrucción intestinal y tránsito retardado provocado por fármacos. Además, se ha propuesto que algunos compuestos agonistas del receptor 5-HT₄ se pueden usar en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central que comprenden trastornos cognitivos, trastornos conductuales, trastornos del estado de ánimo y trastornos del control de la función neurovegetativa.

- 30 En particular, los compuestos de la invención aumentan la motilidad del tracto gastrointestinal (GI) y, por lo tanto, se espera que resulten útiles en el tratamiento de trastornos del tracto GI provocados por una motilidad reducida en mamíferos, incluidos seres humanos. Dichos trastornos de la motilidad GI incluyen, a título ilustrativo, estreñimiento crónico, síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SSI-C), gastroparesia diabética o idiopática, y dispepsia funcional.

- 35 Por lo tanto, en un aspecto, la invención encuentra utilidad en un procedimiento para aumentar la motilidad del tracto gastrointestinal en un mamífero, comprendiendo el procedimiento la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

En otro aspecto, la invención encuentra utilidad en un procedimiento de tratamiento de un trastorno la motilidad del tracto gastrointestinal en un mamífero, comprendiendo el procedimiento la administración a un mamífero de una

cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

- 5 Cuando se utiliza para tratar trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otras afecciones en las que intervienen los receptores 5-HT₄, los compuestos de la invención se administrarán habitualmente por vía oral en una dosis simple diaria o en varias dosis al día, aunque se pueden usar otras formas de administración. Normalmente, la cantidad de agente activo administrado por dosis o la cantidad total administrada al día la determinará un médico, a la luz de circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta de cada paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente y similares.
- 10 Las dosis adecuadas para tratar los trastornos de motilidad reducida del tracto GI u otros trastornos en los que intervienen los receptores 5-HT₄ se encontrarán comprendidas entre aproximadamente 0,0007 y aproximadamente 20 mg/kg/día del principio activo, incluyendo de aproximadamente 0,0007 a aproximadamente 1 mg/kg/día. Para un ser humano normal de 70 kg, ello significaría una cantidad de aproximadamente 0,05 y aproximadamente 70 mg por día del principio activo
- 15 Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar el estreñimiento crónico. Cuando se utilizan para tratar el estreñimiento crónico, los compuestos de la invención se administrarán habitualmente por vía oral en una única dosis diaria o en varias dosis al día. Preferentemente, la dosis para tratar el estreñimiento crónico se encontrará comprendida de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 70 mg por día.
- 20 Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar el síndrome intestinal irritable. Cuando se utilizan para tratar el síndrome intestinal irritable con estreñimiento, los compuestos de la invención se administrarán habitualmente por vía oral en una única dosis diaria o en varias dosis al día. Preferentemente, la dosis para tratar el síndrome intestinal irritable con estreñimiento se encontrará comprendida de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 70 mg al día.
- 25 Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar la gastroparesia diabética. Cuando se utilizan para tratar la gastroparesia diabética, los compuestos de la invención se administrarán habitualmente por vía oral en una única dosis diaria o en varias dosis al día. Preferentemente, la dosis para tratar la gastroparesia diabética se encontrará comprendida de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 70 mg por día.
- 30 Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar la dispepsia funcional. Cuando se utilizan para tratar la dispepsia funcional, los compuestos de la invención se administrarán habitualmente por vía oral en una única dosis diaria o en varias dosis al día. Preferentemente, la dosis para tratar la dispepsia funcional se encontrará comprendida de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 70 mg por día.
- 35 Dado que los compuestos de la invención son agonistas del receptor 5-HT₄, dichos compuestos también son útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas biológicos o muestras que tienen receptores 5-HT₄ o para descubrir nuevos agonistas del receptor 5-HT₄. Además, debido a que los compuestos de la invención presentan selectividad de unión por los receptores 5-HT₄ en comparación con la unión a los receptores de otros subtipos de 5-HT, en particular los receptores 5-HT₃, dichos compuestos son particularmente útiles para estudiar los efectos del agonismo selectivo de los receptores 5-HT₄ en un sistema o muestra biológico. Cualquier sistema o muestra biológica adecuada que tiene receptores 5-HT₄ se puede usar en dichos estudios que se pueden realizar tanto *in vitro* como *in vivo*. Los estudios llevados a cabo *in vitro* forman parte de la presente invención. Los sistemas o
- 40 muestras biológicas representativas adecuadas para dichos estudios incluyen, entre otros, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras tisulares, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, etc.) y similares.
- 45 Por tanto, un sistema o muestra biológica que comprende un receptor 5-HT₄ se pone en contacto con una cantidad agonista del receptor 5-HT₄ de un compuesto de la invención. Los efectos de actuar como agonista del receptor 5-HT₄ se determinan a continuación usando procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de enlace con radioligandos y ensayos funcionales. Dichos ensayos funcionales incluyen cambios mediados por ligandos en el adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) intracelular, cambios mediados por ligandos en la actividad del enzima adenilato ciclasa (que sintetiza el AMPC), cambios mediados por ligandos en la incorporación de análogos del guanosíntrifosfato (GRP), tales como [³⁵S]GTPγS (guanósín 5'-O- (γ-tio) trifosfato) o GTP-Eu, en membranas aisladas
- 50 mediante un intercambio de análogos del GTP por análogos del GDP catalizados por el receptor, cambios mediados por ligandos en los iones de calcio intracelular libres (determinados, por ejemplo, con un procesador de imágenes de placas que detecta la fluorescencia o FLIPR® de Molecular Devices, Inc.) y la determinación de la activación de las proteínas cinasas activadas con mitógenos (MAPK). Un compuesto de la invención puede actuar como agonista o aumentar la activación de los receptores 5-HT₄ en cualquiera de los ensayos funcionales mencionados anteriormente, o en ensayos de una naturaleza similar. La cantidad de un compuesto de la invención que actúa como agonista del receptor 5-HT₄ se encontrará habitualmente comprendida entre aproximadamente 1 nanomolar y aproximadamente 1000 nanomolar.
- 55

Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden usar como herramientas de investigación para descubrir nuevos agonistas del receptor 5-HT₄. En esta forma de realización, la unión con el receptor 5-HT₄ o los datos funcionales para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo se compara con la unión al receptor 5-HT₄ o los datos funcionales para un compuesto de la invención a fin de identificar los compuestos de ensayo que presentan una capacidad de unión o actividad funcional superiores, si existe. Este aspecto de la invención comprende, como formas de realización separadas, tanto la generación de datos para comparación (usando los ensayos adecuados) como el análisis de los datos de la prueba para identificar los compuestos de ensayo de interés.

Entre otras propiedades, se ha descubierto que los compuestos de la invención son potentes agonistas del receptor 5-HT₄ y que presentan una selectividad sustancial para el subtipo de receptor 5-HT₄ ante el subtipo de receptor 5-HT₃ en ensayos de unión a radioligandos. Además, se ha demostrado que los compuestos de la invención que se han analizado en un modelo de rata presentan propiedades farmacocinéticas superiores en un modelo de rata. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención estén biodisponibles cuando se administran por vía oral. Además, normalmente se ha demostrado que estos compuestos exhiben un nivel aceptable de inhibición de la corriente de iones potasio en un modelo de fijación del voltaje *in vitro* usando células enteras aisladas que expresan el canal de potasio cardíaco hERG. El ensayo de fijación del voltaje es un procedimiento preclínico aceptado para valorar el potencial de los agentes farmacéuticos para cambiar el patrón de repolarización cardíaca, especialmente para provocar la denominada prolongación del intervalo QT, que se ha asociado con la arritmia cardíaca (Cavero et al., Opinion on Pharmacotherapy, 2000, 1, 947-73, Fermini et al., Nature Reviews Drug Discovery, 2003, 2, 439-447) De acuerdo con lo anterior, se espera que las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención presenten un perfil cardíaco aceptable.

Estas propiedades, así como la utilidad de los compuestos de la invención, se pueden demostrar usando diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* muy conocidos por los expertos en la materia. Los ensayos representativos se describen con mayor detalle en los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos de síntesis y biológicos se ofrecen para ilustrar la invención y no se han de interpretar en modo alguno como limitantes del alcance de la invención. En los ejemplos siguientes, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados excepto cuando se indique lo contrario. Las abreviaturas no definidas a continuación tienen sus significados aceptados generalmente.

Boc	= <i>tert</i> -butoxicarbonilo
(Boc) ₂ O	= di- <i>tert</i> -butil-dicarbonato
DCM	= diclorometano
DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
EtOAc	= acetato de etilo
<i>m</i> CPBA	= ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	= acetonitrilo
MTBE	= <i>tert</i> -butil metil éter
PyBOP	= hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio
R _f	= factor de retención
TA	= temperatura ambiente
TFA	= ácido trifluoroacético
THF	= tetrahidrofurano

Los reactivos y los disolventes se adquirieron a partir de proveedores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.) y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se realizaron en atmósfera de nitrógeno, excepto cuando se indique lo contrario. El progreso de las mezclas de reacción se monitorizó mediante cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía analítica de líquidos de alta resolución (HPLC anal.) y espectrometría de masas, cuyos detalles se proporcionan a continuación y por separado en los ejemplos específicos de las reacciones. Las mezclas de las reacciones se procesaron tal como se describe específicamente en cada reacción; habitualmente se purificaron mediante extracción y otros procedimientos de purificación tales como cristalización dependiente de la temperatura y del disolvente, y precipitación. Además, las mezclas de la reacción se purificaron de un modo rutinario mediante HPLC preparativa: a continuación se describe un protocolo general. La caracterización de los productos de reacción se realizó de un modo rutinario mediante espectrometría de masas y por RMN de ¹H. Para la determinación mediante RMN, se disolvieron las muestras en un disolvente deuterizado (CD₃OD, CDCl₃ o DMSO-d₆) y se adquirieron los espectros de RMN de ¹H con un dispositivo Varian Gemini 2000 (300 MHz) en condiciones de observación estándar. La identificación de compuestos por espectrometría de masas se realizó mediante un procedimiento de ionización por electropulverización (ESMS) con un instrumento de Perkin Elmer (PE SCIEX API 150 EX).

Protocolo general para la HPLC analítica

Los compuestos en bruto se disolvieron en 50 % de MeCN/H₂O (con 0,1 % de TFA) a 0,5-1,0 mg / ml de concentración, y se analizaron usando las siguientes condiciones:

- | | | |
|----|---|--|
| 5 | Columna: | Zorbax Bonus-RP (3,5 µm de tamaño de partícula, 2,1 x 50 mm) |
| | Caudal: | 0,5 ml/min |
| | Fases móviles: | 5 % de MeCN/H ₂ O que contienen 0,1 % de TFA (isocrático; 0-0,5 min); 5 % de MeCN/H ₂ O que contienen 0,1 % de TFA al 75 % de MeCN/H ₂ O que contienen 0,1 % de TFA (gradiente lineal 0,5-4 min); |
| | Longitud de onda del detector: | 214, 254 y 280 nm. |
| 10 | Otras condiciones, cuando se usan, se indican de forma explícita. | |

Protocolo general para la purificación por HPLC preparativa

Los compuestos en bruto se disolvieron en ácido acético al 50 % en agua a una concentración de 50-100 mg / ml, se filtraron, y se fraccionaron mediante el procedimiento siguiente:

- | | | |
|----|--------------------------------|---|
| 15 | Columna: | YMC Pack-Pro C18 (50a x 20 mm; ID = 5 µm) |
| | Caudal: | 40 ml/min |
| | Fases móviles: | A = 90 % de MeCN/10 % H ₂ O/0,1 % de TFA; B = 98 % de H ₂ O/2 % MeCN/0,1 % de TFA |
| | Gradiente: | 10 % de A/90 % de B a 50 % de A/50 % de B durante 30 minutos (lineal) |
| | Longitud de onda del detector: | 214 nm. |

20 Preparación de aminas secundarias

La preparación de varias aminas secundarias usadas como intermedios en la síntesis de un compuesto de fórmula (I) se describe a continuación.

La tiomorfolina-1,1-dióxido se preparó a partir de tiomorfolina mediante protección de la amina secundaria a N-Boc tiomorfolina ((Boc)₂O, MeOH), oxidación a sulfona (mCPBA, CH₂Cl₂, 0 ° C), y desprotección del grupo N-Boc para proporcionar la amina libre (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂). (*mlz*): [M+H]⁺ calcd. para C₄H₉NO₂S, 136,04; hallado, 135,9.

Los derivados N-sulfonilo de piperazina se prepararon a partir de N-Boc piperazina haciendo reaccionar con cloruro de sulfonilo respectivo (iPr_2NEt , CH_2Cl_2 , $0^\circ C$) y la desprotección del grupo N-Boc (CF_3CO_2H , CH_2Cl_2). 1-Metanosulfonil-piperazina: RMN de 1H ($CDCl_3$, neutro): δ (ppm) 3,1 (t, 4H), 2,9 (t, 4H), 2,7 (s, 3H). 1-(Metilsulfonil)metanosulfonil-piperazina: RMN de 1H -(CD_3OD): δ (ppm) 2,90 (s, 3H), 3,02 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 4,61 (s, 2H). La metanosulfonilpiperazina también se preparó haciendo reaccionar cloruro de metanosulfonilo con piperazina en exceso (> 2 equivalentes) en agua.

Las formas racémicas o isómeros quirales o individuales de 3-acetilaminopirrolidina se prepararon mediante el tratamiento de N¹-Boc-3-aminopirrolidina (racemato, 3R, o 3S) con cloruro de acetilo (iPr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C), y desprotección del grupo N-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂). 3-(acetamido)pirrolidina: RMN de ¹H (DMSO-d₆, sal de TFA): δ (ppm) 4,2 (quin, 1H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,9 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,8 (s a, 4H).

La 3-((R)-2-hidroxipropionamido)pirrolidina se preparó después de la amidación de *N*¹-Boc-3-aminopirrolidina (ácido L-láctico, PyBOP, DMF, TA), y desprotección del grupo N-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂). (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₇H₁₄N₂O₂, 159,11; hallado, 159,0. RMN de ¹H (CD₃OD, sal de TFA): δ (ppm) 4,4 (quin, 1H), 4,1 (q, 1H), 3,5-3,4 (m, 2H), 3,3-3,2 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,3 (d, 3H).

40 Los derivados de N³-alcanosulfonilo de (3R)-aminopirrolidina se obtuvieron mediante el tratamiento de N¹-Boc-aminopirrolidina con cloruro de propionilsulfonilo o cloruro de ciclohexilmetilsulfonilo (i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C), y desprotegiendo el grupo N-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂).

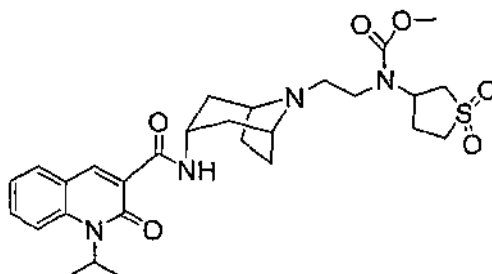
La 3-(N-acetil-N-metilamido)piperidina se preparó a partir de éster terc-butilico de ácido 3-amino-piperidin-1-carboxílico protegido con N³-Cbz (De Costa, B., et al. J. Med. Chem. 1992, 35, 4334-43) tras cuatro etapas de síntesis: i) MeI, n-BuLi, THF, -78 °C hasta la Na; ii) H₂ (1 atm), 10 % de Pd/C, EtOH; iii) AcCl, i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂; iv) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₈H₁₆N₂O: 157, 13; hallado 157,2. RMN de ¹H (CDCl₃ O, sal de TFA): δ (ppm) 4,6 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,9 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 2,0 (s, 3H), 1,9-1,7 (m, 4H).

La 3-(N-acetil-amido)piperidina se preparó a partir del éster terc-butilico de ácido 3-amino-piperidin-1-carboxílico tras N-acetilación y desprotección del grupo N-Boc: i) AcCl , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 ; ii) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CH_2Cl_2 . RMN de ^1H (CD_3OD , sal de TFA): δ (ppm) 3,9 (m, 1H), 3,3 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,9 (dt, 1H), 2,75 (dt, 1H), 2,0-1,9 (m, 2H), 1,9 (s, 3H), 1,8-1,4 (m, 2H).

- Los derivados N³-alcanosulfonilo de 3-aminopiperidina se sintetizaron haciendo reaccionar las formas quirales o racémicas del éster terc-butílico de ácido 3-amino-piperidin-1-carboxílico con el respectivo cloruro de alcanosulfonilo (i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂) y desprotegiendo el grupo N-Boc (CF₃CO₂H, CH₂Cl₂). (3S)-3-(etanosulfonilamido)piperidina: RMN de ¹H-(CD₃OD): δ (ppm) 1,29(t, 3H, J₁ = 7,4 Hz), 1,50-1,80 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,05 (c, 2H, J₁ = 7,4 Hz), 3,27 (m, 2H), 3,40 (d de d(a), 1H), 3,52 (m, 1H). 3S-metilsulfonilmetanosulfonolamido-piperidina: RMN de ¹H-(CD₃OD): δ (ppm) 2,13-2,30 (m, 2H), 2,40-2,57 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,30 (d a, 1H), 3,74 (m, 1H).
- La 3-(metilamino)-1-acetilpirrolidina se preparó a partir de 3-(metilamino)-1-bencilpirrolidina (TCI America) tras cuatro etapas: i) (Boc)₂O, MeOH, TA; ii) H₂ (1 atm), 10 % de Pd/C, EtOH; iii) AcCl, i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂; iv) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₇H₁₄N₂O: 143,12; hallado 143,0.
- La 3-(metilamino)-1-(metanosulfonil)pirrolidina se preparó a partir de 3-(metilamino)-1-bencilpirrolidina tras cuatro etapas: i) (Boc)₂O, MeOH, TA; ii) H₂ (1 atm), 10 % de Pd/C, EtOH; iii) CH₃SO₂Cl, i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂; iv) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₆H₁₄N₂O₂S: 179,08; hallado 179,2. La 3R-Metilamino-1-(metanosulfonil)pirrolidina se preparó de un modo similar a partir de (3R)-(metilamino)-1-bencilpirrolidina.
- Los derivados de tetrahidro-3-tiofenamin-1,1-dióxido se prepararon siguiendo el protocolo de Loev, B. J. *Org. Chem.* **1961**, 26, 4394-9 haciendo reaccionar 3-sulfoleno con una amina primaria requerida en metanol (cat. KOH, TA). N-Metil-3-tetrahidrotiofenamina-1,1-dióxido (sal TFA): RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 9,4 (s a, 2H), 4,0-3,8 (quin, 1H), 3,6-3,5 (dd, 1H), 3,4-3,3 (m, 1H), 3,2-3,1 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H). N-2-(1-hidroxi)etil-3-tetrahidrotiofenamina-1,1-dióxido: (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₆H₁₃NO₃S: 180,07; hallado 180,2.
- La (S)-1,1-Dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina se preparó del siguiente modo: 1) protección con N-boc de (S)-3-tetrahidrotiofenamina (Dehmlow, E. V.; Westerheide, R. *Synthesis* **1992**, 10, 947-9) tratando con (Boc)₂O en metanol a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas; 2) oxidación tratando con mCPBA en diclorometano en (S)-1,1-dioxotetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina a 0 °C durante aproximadamente 5 horas; y 3) desprotección de N-Boc del derivado de sulfona con TFA en diclorometano a temperatura ambiente durante 1 hora en la amina libre que se aisló como la sal de TFA. La (R)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina se preparó usando el mismo procedimiento pero sustituyendo la (S)-3-tetra-hidrotiofenamina con (R)-3-tetrahidrotiofenamina.
- El N-Metil-tetrahidro-2H-tiopian-4-amina-1,1-dióxido se preparó a partir de tetrahidro-4H-tiopian-4-ona: i) MeNH₂, NaBH₄; ii) (Boc)₂O, MeOH; iii) mCPBA, CH₂Cl₂, 0 °C; iv) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂. (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₆H₁₃NO₂S 164,07; hallado, 164,9. RMN de ¹H (CD₃OD, sal de TFA): δ (ppm) 3,4-3,1 (m, 5H), 2,7 (s, 3H), 2,4 (d a, 2H), 2,1 (m a, 2H).
- La 1-acetil-3-(metilamino)piperidina se preparó a partir de 3-metilamino-piperidina protegido con N³-Cbz: i) AcCl, i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂; ii) H₂ (1 atm), 10 % de Pd/C, EtOH. RMN de ¹H-(CD₃OD): δ (ppm) 4,0 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,4-3,2 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 1,8-1,6 (m, 4H).
- La 1-(metanosulfonil)-3-(metilamino)piperidina se preparó a partir de 3-metilamino-piperidina protegido con N³-Cbz: i) CH₃SO₂Cl, i-Pr₂NEt, CH₂Cl₂; ii) H₂ (1 atm), 10 % de Pd/C, EtOH. (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₇H₁₆N₂O₂S 193,10; hallado, 193,0. RMN de ¹H (DMSO-d₆, sal de TFA): δ (ppm) 3,4 (dd, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,0-2,9 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,6-1,4 (m, 2H).
- La prolina dimetilamida y el iminodiacetonitrilo se adquirieron en Bachem y Aldrich, respectivamente.
- Los N-derivados de piperazina, tales como 1-(metoxycarbonil)piperazina, 1-(dimetilaminocarbonil)piperazina y 1-(dimetilaminosulfonil)piperazina se prepararon haciendo reaccionar la piperazina con cloroformiato de metilo, cloroformiato de dimetilamino o cloruro de dimetilaminosulfamoilo, respectivamente.
- El 1-metilamino-2-metilsulfoniletano se obtuvo haciendo reaccionar metilamina con metilvinilsulfona en metanol. La N-[2-(2-metoxietilamino)etil], N-metil-metanosulfonamida se sintetizó a partir de etanodiamina protegida parcialmente con N-boc tras cuatro etapas de reacciones en una secuencia del siguiente modo: i) cloruro de metilsulfonilo, trietilamina; ii) MeI, Cs₂CO₃; iii) NaH, 1-bromo-2-metoxietano; iv) CF₃CO₂H
- La isonipecotamida (piperidina-4-carboxamida) y la prolina amida se adquirieron en Aldrich. La 2-hidroximetilmorfolina se adquirió en Tyger Scientific Product.
- El 4-piperidinilcarbamato de metilo se preparó a partir de la reacción de 4-aminopiperidina protegida con N₁-Boc con cloroformiato de metilo, seguido de la desprotección del grupo N-Boc.
- Se prepararon 4-piperidinol-dimetilcarbamato y N-dimetil-N'-(3-piperidinil)urea haciendo reaccionar cloruro de dimetil-carbamóilo con 4-piperidinol protegido con N-Boc o N₁Boc-3-aminopiperidina, respectivamente.
- La 3-(Metilamino)-1-(dimetilaminosulfonil)pirrolidina se obtuvo haciendo reaccionar 3-(N-metil-N-Boc-amino)pirrolidina con cloruro de dimetilsulfamoilo.

El 2-(3-pirrolidinil)isotiazolidina-1,1-dióxido se sintetizó tratando la 3-aminopirrolidina protegida con N₁-Boc con cloruro de 3-cloropropilsulfonilo en presencia de trietilamina y seguido de tratamiento con TFA para la desprotección del grupo Boc.

Ejemplo 1: Síntesis de éster metílico de ácido
 5 **(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-(2-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)-carbámico**



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

A una solución heterogénea de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (82,2 g, 0,622 mol) en agua (170 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (30 ml) en agitación. En un frasco aparte enfriado hasta 0 °C (baño de hielo), se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (92 ml) a una solución de bencilamina (100 g, 0,933 moles) en agua (350 ml). La solución de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano se agitó durante aproximadamente 20 minutos, se diluyó con agua (250 ml), y a continuación se añadió la solución de bencilamina, seguida de la adición de una solución de ácido 1,3-acetonadicarboxílico (100 g, 0,684 moles) en agua (400 ml) y a continuación la adición de hidrogenofosfato sódico (44 g, 0,31 moles) en agua (200 ml). El pH se ajustó desde pH 1 a pH ~ 4,5 usando 40 % de NaOH. La solución resultante turbia y de color amarillo claro se agitó durante la noche. Después, la solución se acidificó hasta pH 3 a partir del pH 7,5 usando ácido clorhídrico al 50 %, se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 2 horas. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se basificó a un pH 12 usando NaOH al 40 % y se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio del título en bruto como un aceite marrón viscoso (52 g).

A una solución del intermedio bruto en metanol (1.000 ml) se añadió dicarbonato de di-terc- butilo (74,6 g, 0,342 moles) a 0 °C. La solución se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El metanol se eliminó a presión reducida y el aceite resultante se disolvió en diclorometano (1.000 ml). El intermedio se extrajo en H₃PO₄ 1 M (1.000 ml) y se lavó con diclorometano (3 x 250 ml). La capa acuosa se basificó hasta un pH 12 usando NaOH acuoso y se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio del título como un aceite marrón claro viscoso. RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 7,5-7,2 (m, 5H, C₆H₅), 3,7 (s, 2H, CH₂Ph), 3,45 (s ancho, 2H, CH-NBn), 2,7-2,6 (dd, 2H, CH₂CO), 2,2-2,1 (dd, 2H, CH₂CO), 2,1-2,0 (m, 2H, CH₂CH₂), 1,6 (m, 2H, CH₂CH₂). (m/z): [M+H]⁺ calcd. para C₁₄H₁₇NO 216,14; hallado, 216,0.

b. Preparación del éster terc-butílico de ácido 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

A una solución de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-ona (75 g, 0,348 moles) en EtOAc (300 ml) se añadió una solución de dicarbonato de di-terc- butilo (83,6 g, 0,383 moles, 1,1 eq.) en EtOAc (300 ml). La solución resultante y el aclarado (100 m de EtOAc) se añadió a un recipiente de hidrogenación de Parr de 1 l que contenía 23 g de hidróxido de paladio (20 % en peso de Pd, base seca, en carbono, ~50 % de humedad con agua; por ejemplo, catalizador de Pearlman) en una corriente de nitrógeno. El recipiente de la reacción se desgaseificó (alternando vacío y N₂ cinco veces) y se presurizó hasta 413 kPa de gas H₂. Se agitó la solución de reacción durante dos días y se volvió a cargar con H₂ según fuera necesario para mantener la presión de H₂ a 60 psi hasta que la reacción se completó tal como se detectó mediante cromatografía en capa fina de sílice. A continuación, la solución se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio del título cuantitativamente como un aceite viscoso de un color de amarillo a naranja (51 g). Se utilizó en la siguiente etapa sin tratamiento adicional alguno. RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 4,5 (ancho, 2H, CHNBoc), 2,7 (ancho, 2H, CH₂CO), 2,4-2,3 (dd, 2H, CH₂CH₂), 2,1 (m ancho, 2H, CH₂CO), 1,7-1,6 (dd, 2H, CH₂CH₂), 1,5 (s, 9H, (CH₃)₃COCON)).

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

A una solución del producto de la etapa anterior (75,4 g, 0,335 moles) en metanol (1 l) se añadió formiato amónico (422,5 g, 6,7 moles), agua (115 ml) y 65 g de paladio en carbono activado (10 % en base seca, ~ 50 % de humedad con agua; tipo Degussa E101NE/W) con una corriente de N₂ mientras se somete a agitación con un agitador mecánico. Tras 24 y 48 horas, se añadieron cada vez fracciones adicionales de formiato amónico (132 g, 2,1 moles). Una vez que cesó la progresión de la reacción según se determinó mediante HPLC anal., se añadió Celite® (> 500 g) y la suspensión espesa resultante se filtró y a continuación el sólido recogido se aclaró con metanol (~500 ml). Se

combinaron los filtrados y se concentraron bajo una presión reducida hasta que se hubo eliminado todo el metanol. La solución bifásica turbia resultante se diluyó a continuación con ácido fosfórico 1 M hasta un volumen final de ~1, 5 a 2, 0 l a un pH 2 y se lavó con diclorometano (3 x 700 ml). La capa acuosa se basificó hasta un pH 12 usando NaOH acuoso al 40 % y se extrajo con diclorometano (3 x 700 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotatoria, a continuación se sometió a alto vacío elevado obteniéndose 52 g (70 %) del intermedio del título, denominado habitualmente *N- Boc-endo- 3-aminotropano*, como un sólido de un color blanco a amarillo claro. La proporción isomérica entre la amina *endo* y *exo* del producto fue > 99:1 basándose en el análisis de RMN de ¹ (>96 % de pureza mediante HPLC analítica). RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 4,2-4,0 (d ancho, 2H, CHNBOC), 3,25 (t, 1H, CHNH₂), 2,1-2,05 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 1,4 (s, 9H, (CH₃)₃OCON), 1,2-1,1 (ancho, 2H), (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₁₂H₂₂N₂O₂) 227.18; hallado: 227,2. HPLC analítica (procedimiento isocrático; 2:98 (A:B) a 90:10 (A:B) durante 5 minutos): tiempo de retención= 3,68 minutos.

d. Preparación del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico

A una suspensión agitada de 2-aminofenilmetanol (255,2 g, 2,07 mol) y ácido acético (3,56 ml, 62 mmol) en agua (2 l) a temperatura ambiente se añadió acetona (228,2 ml, 3,11 mol) Tras 4 horas, la suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 2,5 horas más, y después se filtró. El sólido se recogió y se lavó con agua y el sólido húmedo se enfrió y se secó mediante liofilización, dando 2,2-dimetil-1,4-dihidro-2H-benzo[1.3]oxazina (332,2 g, 98 %) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 1,48 (s, 6H, C(CH₃)₂), 4,00 (sa, 1H, NH), 4,86 (s, 2H, CH₂), 6,66 (d, 1H, ArH), 6,81 (t, 1H, ArH), 6,96 (d, 1H, ArH), 7,10 (t, 1H, ArH).

Una solución de 2, 2,-dimetil-1,4-dihidro-2H-benzo[1, 3]oxazina (125 g, 0, 77 moles) en THF (1 l) se filtró a través de un embudo de centelleo y a continuación se añadió gota a gota mediante un embudo de adición, durante un período de 2,5 horas, a una solución de LiAlH₄ 1,0 M en THF (800 ml) a 0 °C. La reacción se detuvo mediante la adición lenta en porciones de Na₂SO₄·10H₂O (110 g), durante un período de 1,5 horas, a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó durante la noche, se filtró y se lavaron las sales sólidas completamente con THF. El filtrado se concentró a presión reducida para obtenerse 2-isopropilaminofenilmetanol (120 g, 95 %) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): 1,24 (d, 6H, CH(CH₃)₂), 3,15 (sa, 1H, OH), 3,61 (sept, 1H, CH(CH₃)₂), 4,57 (s, 2H, CH₂), 6,59 (t, 1H, ArH), 6,65 (d, 1H, ArH), 6,99 (d, 1H, ArH), 7,15 (t, 1H, ArH).

Se añadió dióxido de manganeso (85 % 182,6 g, 1,79 moles) a una solución agitada de 2-isopropilaminofenilmetanol (118 g, 0,71 moles) en tolueno (800 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 117 °C durante 4 horas. La mezcla de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante la noche y a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite que se eluyó con tolueno. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-isopropilaminobenzaldehído (105 g, 90 %) como un aceite naranja. RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): 1,28 (d, 6H, CH(CH₃)₂), 3,76 (sept, 1H, CH(CH₃)₂), 6,65 (t, 1H, ArH), 6,69 (d, 1H, ArH), 7,37 (d, 1H, ArH), 7,44 (t, 1H, ArH), 9,79 (s, 1H, CHO).

2,2-Dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona. Habitualmente ácido de Meldrum. (166,9 g, 1,16 mol) se añadió a una solución agitada de 2-isopropilaminobenzaldehído (105 g, 0,64 mol), ácido acético (73,6 ml, 1,29 mol) y etilendiamina (43,0 ml, 0,64 mol) en metanol (1 l) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C y después a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con metanol u se recogió para dar el intermedio del título, ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (146 g, 98 %) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 1,72 (d, 6H, CH(CH₃)₂), 5,50 (sa, 1H, CH(CH₃)₂), 7,44 (t, 1H, ArH), 7,75-7,77 (m, 2H, ArH), 7,82 (d, 1H, ArH), 8,89 (s, 1H, CH).

e. Preparación del éster terc-butílico del ácido (1S,3R,5R)-3-[1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil] amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Se añadió una solución de cloruro de tionilo (36,6 ml, 0,52 moles) a una suspensión agitada de ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico (80 g, 0,35 mol) en tolueno (600 ml) a 85 °C y a continuación se calentó la mezcla de reacción hasta 95 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y a continuación se añadió durante 25 minutos a una solución bifásica enérgicamente agitada de éster terc-butílico del ácido (1S, 3R 5R) -3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (78,2 g, 0,35 moles) e hidróxido sódico (69,2 g, 1,73 moles) en tolueno/agua (1:1) (1 l) a °C. Tras 1 hora, se dejaron separar las capas y la fase orgánica se concentró a presión reducida. La fase acuosa se lavó con EtOAc (1 l) y a continuación (500 ml) y los extractos orgánicos combinados se usaron para disolver el residuo orgánico concentrado. Esta solución se lavó con H₃PO₄ 1 M (500 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar agente intermedio del título (127, 9 g, aproximadamente 84 %) como un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃): 1,47 (s, 9H), 1,67 (d, 6H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,04-2,18 (m, 6H), 4,20-4,39 (m, 3H), 5,65 (sa, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 10,63 (d, 1H).

f. Preparación de {(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

A una solución agitada del producto de la etapa anterior (127,9 g) en CH₂Cl₂ (600 ml) a 0 °C se añadió TFA (300 m). Se calentó la mezcla de la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora y a continuación se concentró

a presión reducida. Después, el residuo aceitoso de color marrón se vertió en una solución enérgicamente agitada de éter (3 l) e inmediatamente se formó un precipitado sólido. La suspensión se agitó durante la noche y a continuación se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con éter para obtener el intermedio del título como su sal del ácido trifluoacético (131, 7 g; 86 % en dos etapas) como un sólido de color amarillo claro. RMN de ^1H (CDCl_3): 1,68 (d, 6H), 2,10 (d, 2H), 2,33-2,39 (m, 4H), 2,44-2,61 (m, 2H), 4,08 (sa, 2H), 4,41 (m, 1H), 5,57 (sa, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,38 (da, 2H), 10,78 (d, 1H).

g. Preparación de {(1S,3R,5R)-8-[(2,2-dimetoxi)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

A una solución de ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico {(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida, sal ácida del ácido trifluoacético, (5,44 g; 12 mmol) disuelta en 50 ml de diclorometano se añadió 2*N,N*-diisopropiletilamina (4,3 ml) y dimetoxiacetaldehído en terc-butilmetiléter (conc. 45 %; 4,5 ml, 17 mmol). Después de agitar durante 35 minutos a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadió triacetoxiborohidruro (3,7 g, 17,3 mmol). Tras 90 minutos, lentamente se añadieron a la mezcla de reacción agua (50 ml) y una solución de NaHCO_3 saturado (100 ml) en un baño de hielo para inactivar la reacción. La mezcla se diluyó con 500 ml de diclorometano y se transfirió a un embudo separador. La capa orgánica se recogió y se lavó con NaHCO_3 saturado (250 ml), y solución de salmuera (350 ml). Se secó sobre MgSO_4 y se evaporó al vacío, para dar el intermedio del título. (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ 428,25; hallado, 428,4.

h. Preparación de {(1S,3R,5R)-8-[(2,2-dihidroxi)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

El ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico {(1S,3R,5R)-8-[(2,2-dimetoxi)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida (5,5 g) se suspendió en 50 ml de ácido clorhídrico 6*M*, después se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se diluyó con diclorometano (100 ml) antes de la basificación de la capa acuosa mediante la adición lenta de NaOH 6*M* (80 ml). Se mezcló adicionalmente con 80 ml de diclorometano y se transfirió a un embudo separador. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó hasta sequedad, para dar el intermedio del título como un hidrato de aldehído. (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ 400,22; hallado, 400,5.

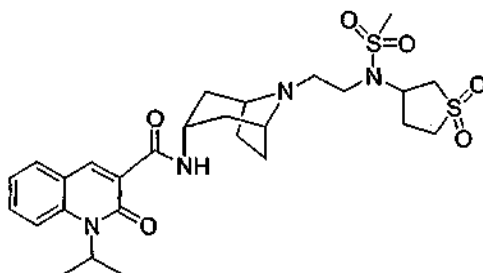
i. Preparación de ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico {(1S,3R,5R)-8-[2-(1,1-dioxotetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-ilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-amida

A un vial que contiene 10 ml de diclorometano se añadió la sal de ácido trifluoroacético de 1,1-dioxotetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-ilamina (500 mg; 2 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,35 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (422 mg; 2 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición de ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico {(1S,3R,5R)-8-[(2,2-dihidroxi)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida (0,427 g). La mezcla final se agitó durante 1 hora, momento en el cual la reacción se consideró completada según la HPLC y análisis de espectrometría de masas. Lentamente se añadió agua (20 ml) para inactivar el agente reductor restante. La mezcla se diluyó con 100 ml de diclorometano, y se agitó en un embudo antes de recoger la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 *M* (40 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para dar el intermedio del título como un sólido incoloro. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin tratamiento adicional.

j. Síntesis del éster metílico de ácido (1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-il)-(2-[(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)-carbámico

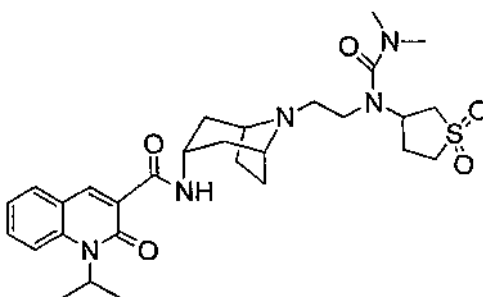
A una solución en DMF (1 ml) que contiene el producto de la etapa anterior, ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico {(1S,3R,5R)-8-[2-(1,1-dioxotetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-ilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-amida (65 mg, 0,13 mmol) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol) y cloroformiato de metilo (0,02 ml, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se suspendió a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al vacío, dando un residuo oleoso. El residuo se disolvió en ácido acético acuoso al 50 % (1 ml), y se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título. (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 559,25; hallado, 559,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ en 6 minutos) = 2,56 minutos.

Ejemplo 2: Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[2-(1,1-dioxotetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-il)metanosulfonilamino]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico



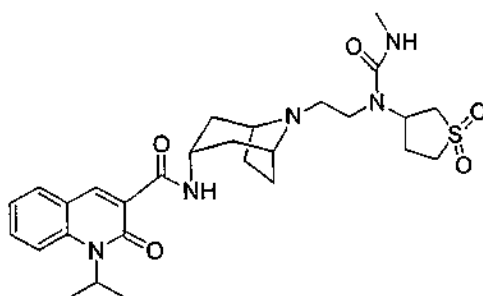
5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa (j), el compuesto del título se preparó mediante la sustitución de cloroformiato de metilo, *N,N*-diisopropiletilamina y DMF con cloruro de metilsulfonilo, DBU, y diclorometano, respectivamente. (*m/z*): $[M+H]^+$ calcd. para $C_{27}H_{38}N_4O_6S_2$ 579,22; hallado, 579,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,62 minutos.

Ejemplo 3: Síntesis de ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[1-(1,1-dioxotetrahydro-1λ⁶-tiopen-3- il)-3,3-dimetilureido]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico



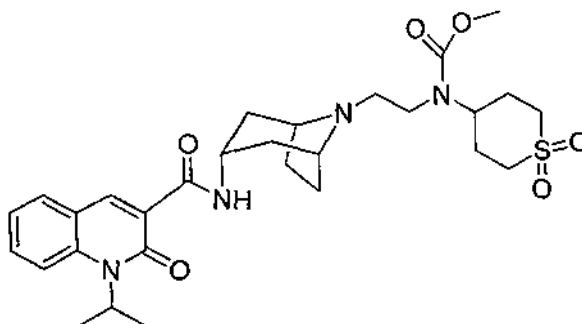
10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa (j), el compuesto del título se preparó mediante la sustitución de cloroformiato de metilo con cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoylo. (*m/z*): $[M+H]^+$ calcd. para $C_{29}H_{41}N_5O_5S$ 572,28; hallado, 572,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,55 minutos.

Ejemplo 4: Síntesis de ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[1-(1,1-dioxotetrahydro-1λ⁶-tiopen-3- il)-3-metilureido]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico



15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa (j), el compuesto del título se preparó mediante la sustitución de cloroformiato de metilo con metilisocianato. (*m/z*): $[M+H]^+$ calcd. para $C_{28}H_{39}N_5O_5S$ 558,27; hallado, 558,2 $[M+H]^+$. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,69 minutos.

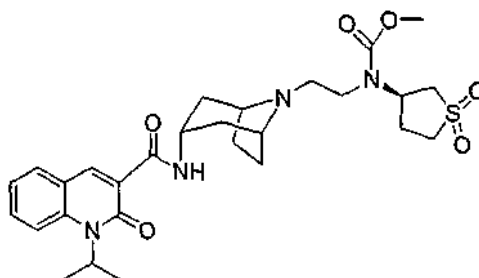
Ejemplo 5: Síntesis de éster metílico de ácido (1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-(2-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)-carbámico



- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el compuesto del título se preparó mediante la sustitución de la sal de ácido trifluoroacético 1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilamina en el Ejemplo 1, etapa (i), con 1,1-dioxohexahidro 1 λ^6 -4-tiopiran-4-ilamina. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₂₉H₄₀N₄O₆S 573,27; hallado, 573,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,70 minutos.

Ejemplo 6: Síntesis de éster metílico de ácido

- 10 **((R)-1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-il)-(2-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)-carbámico**



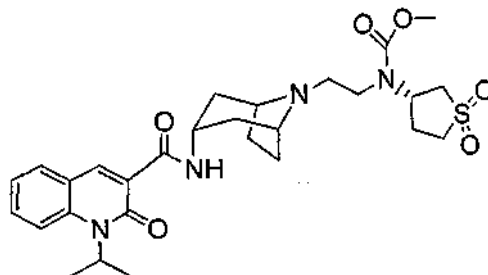
- 15 a. Preparación de {(1S,3R,5R)-[8-[2-((R)-1,1-dioxotetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-ilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico

- A un vial que contiene 4 ml de diclorometano se añadió la sal de ácido trifluoroacético de (R)-1,1-dioxotetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-ilamina (278 mg; 1,1 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (254 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición de ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico {(1S,3R,5R)-8-[(2,2-dihidroxi)etil]-8- azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida (0,420 g, 1,1 mmol), el producto del ejemplo 1, etapa (h). La mezcla se agitó durante 1 hora, momento en el cual la reacción se consideró completada según la HPLC y análisis de espectrometría de masas. Lentamente se añadió agua (10 ml) para inactivar el agente reductor restante. La mezcla se diluyó con 50 ml de diclorometano, y se agitó en un embudo antes de recoger la capa orgánica. Se lavó con NaOH 1 M (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar el intermedio del título como un sólido incoloro. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd para C₂₆H₃₆N₄O₄S calcd. 501,25; hallado 501,6.

b. Síntesis de éster metílico de ácido ((R)-1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-il)-(2-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)-carbámico

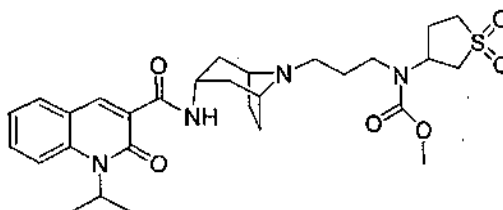
- A una solución en DMF (1 ml) que contiene el producto de la etapa anterior, ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico {(1S,3R,5R)-[8-[2-((R)-1,1-dioxotetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-ilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-amida (365 mg, 0,73 mmol) preparada en la etapa (a) anterior se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,2 mmol) y cloroformiato de metilo (0,11 ml, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se suspendió a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, después se concentró al vacío, dando un residuo oleoso. El residuo se disolvió en ácido acético acuoso al 50 % (1 ml), y se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₂₈H₃₈N₄O₆S 559,27; hallado, 559,4. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,56 minutos.

Ejemplo 7: Síntesis de éster metílico de ácido ((S)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-(2-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)-carbámico



- 5 El compuesto del título, un enantiómero (S) del compuesto del Ejemplo 6, se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, sustituyendo en el Ejemplo 6, etapa (a), la (R)-1,1-dioxotetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina con (S)-1,1-dioxotetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₂₈H₃₈N₄O₆S 559,27; hallado, 559,4. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,56 minutos.

10 **Ejemplo 8: Síntesis de éster metílico de ácido (1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-(3-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)propil)-carbámico**



a. Preparación de {(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

- 15 A una solución de ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico {(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida, mono sal de ácido trifluoroacético (13,6 g; 30 mmol) (el producto del Ejemplo 1, etapa (f)) disuelto en 120 ml de metanol se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (15,7 ml, 90 mmol) y *N*-Boc-3-bromo-propanamina (14,2 g, 60 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, seguido de la adición de una segunda porción de *N*-Boc-3-bromopropanamina (7 g, 30 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas adicionales, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente, 10 % de MeOH / CH₂Cl₂). El producto se disolvió en diclorometano (50 ml) y después se añadió ácido trifluoroacético (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución se concentró a vacío, y el residuo resultante se suspendió en éter (200 ml). El residuo solidificado se recogió filtración, para dar el intermedio del título como una sal de TFA, que se convirtió en una forma neutra disolviendo la sal en diclorometano, a continuación lavando con solución acuosa de NaOH.

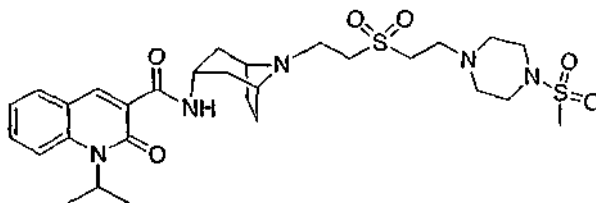
b. Preparación de {(1S,3R,5R)-3-[1,1-dioxotetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamino]etil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4,3-dihidroquinolina-3-carboxílico

- 30 A una solución de ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico [8-(1S,3R,5R)-(3-aminopropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il] amida (base libre; 0,16 g, 0,4 mmol) en DMF (1 ml) se añadió hidróxido de potasio (3 mg) disuelto en agua (0,1 ml) y 2,5-dihidrotiofeno-1,1-dióxido (0,236 g, 2 mmol). La mezcla se agitó a 75 ° C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La evaporación al vacío dio el intermedio del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

c. Síntesis de éster metílico de ácido (1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-(3-((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)propil)-carbámico

- 35 A una solución de ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico {(1S,3R,5R)-8-[3-(1,1-dioxotetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}-amida (0,206 g, 0,4 mmol) disuelto en DMF (2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,6 mmol) y clorometano de metilo (75 ml, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido acético acuoso al 50 % (1 ml), y se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₂₉H₄₀N₄O₆S 573,27; hallado, 573,6.

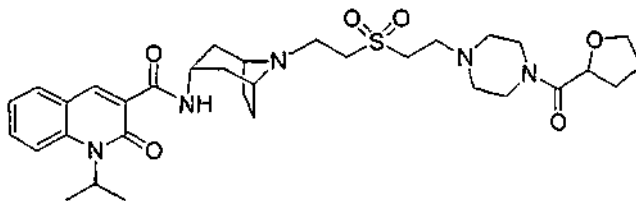
Ejemplo 9: Síntesis de ((1S,3R,5R)-8-[2-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etanosulfonil]etil]-

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

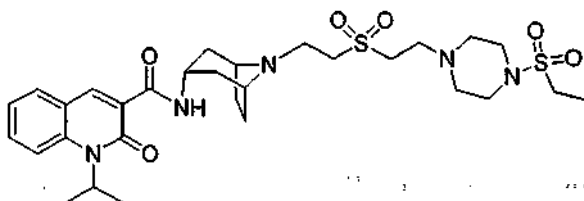
- 5 Se añadió vinilsulfona (1,1 g, 9,32 mmol) gota a gota a una solución agitada de diclorometano (25 ml) que contenía ácido 1-isopropil-2-oxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico ((1S,3R,5R)-8-azabicyclo [3.2.1] oct-3-il)amida (1,58 g, 4,64 mmol), el producto del Ejemplo 1, etapa (f). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró a vacío, para dar el intermedio del título como un residuo oleoso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b. Síntesis de ((1S,3R,5R)-8-{2-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etanosulfonyl]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

- A una solución de ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico ((1S,3R,5R)-8-(2-etenosulfonil-etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida (45 mg, 0,1 mmol) en 1 ml de diclorometano se añadió 1-metilsulfonilpiperazina (656 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se suspendió a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío, dando un residuo oleoso. El residuo se disolvió en ácido acético acuoso al 50 % (1 ml), después se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₂₉H₄₃N₅O₆S₂ 622,27; hallado, 622,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,35 minutos.

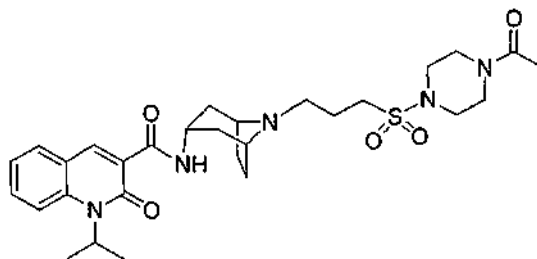
Ejemplo 10: Síntesis de ((1S,3R,5R)-8-{2-[2-[4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-piperazin-1-il]etanosulfonyl]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

- El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 sustituyendo en el Ejemplo 9, etapa (b), la 1-metilsulfonilpiperazina con piperazin-1-il-(tetrahidrofurano-2-il)metanona. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₃₃H₄₇N₅O₆S 642,32; hallado, 642,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,30 minutos.

Ejemplo 11: b. Síntesis de ((1S,3R,5R)-8-{2-[2-(4-etanosulfonilpiperazin-1-il)etanosulfonyl]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

- El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 sustituyendo en el Ejemplo 9, etapa (b), la 1-metilsulfonilpiperazina con 1-etilsulfonil-piperazina. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₃₀H₄₅N₅O₆S₂ 636,28; hallado, 636,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,41 minutos.

Ejemplo 12: Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[3-(4-acetilpiperazin-1-sulfonyl)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico



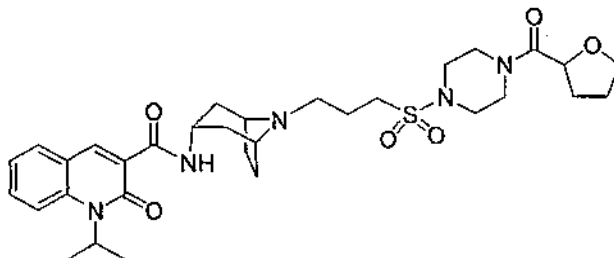
a. Preparación de 1-[4-(3-cloropropano-1-sulfonyl)piperazin-1-il]etanol

- 5 A un vial de vidrio de 5 ml que contiene *N*-acetilpiperazina (38 mg, 0,3 mmol) disuelto en diclorometano (1 ml) se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 6 mmol) y después cloruro de 3-cloropropil-1-sulfonyl (53,1 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas, después se evaporó a vacío, para dar el intermedio del título como un residuo oleoso que se usó sin tratamiento adicional.

b. Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[3-(4-acetilpiperazina-1-sulfonyl)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico

- 10 Al producto de la etapa anterior se disolvió en DMF (1 ml) se añadieron yoduro de sodio (14 mg), *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) y ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico {(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida (45,3 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a 85 ° C durante 24 horas, después se concentró a vacío. El residuo concentrado se disolvió en ácido acético acuoso al 50 % (1 ml), después se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₂₉H₄₁N₅O₅S 572,28; hallado, 572,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 1,66 minutos.

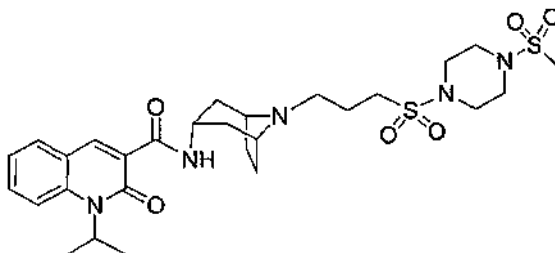
Ejemplo 13: Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[3-(4-(tetrahydrofuran-2-carbonil)piperazina-1-sulfonyl)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-2, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 sustituyendo en el Ejemplo 12, etapa (b), la *N*-acetilpiperazina con piperazin-1-il-(tetrahydrofurano-2-il)metanona. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₃₂H₄₅N₅O₆S, 628,31; hallado, 628,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 1,69 minutos.

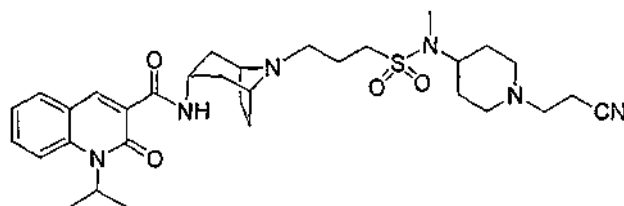
Ejemplo 14: Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[3-(4-metanosulfonylpiperazina-1-sulfonyl)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico

- 25



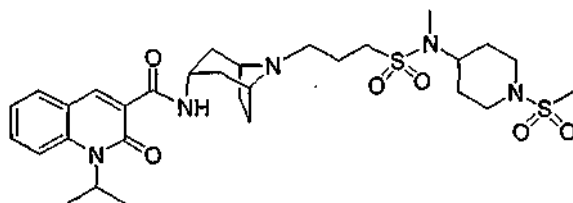
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 sustituyendo en el Ejemplo 12, etapa (b), la *N*-acetilpiperazina con 1-metilsulfonylpiperazina. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₂₈H₄₁N₅O₆S₂ 607,25; hallado, 608,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 1,61 minutos.

- 30 **Ejemplo 15: Síntesis de [(1S,3R,5R)-8-(3-[(1-(2-cianoetil)piperidin-4-il]metilsulfamoil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico**



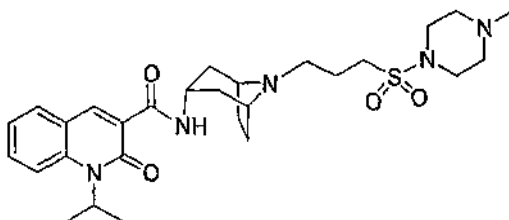
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 sustituyendo en el Ejemplo 12, etapa (b), la *N*-acetilpiperazina con 3-(4-metilaminopiperidin-1-il)propanonitrilo. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₃₂H₄₆N₆O₄S 611,33; hallado, 611,20. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,32 minutos.

5 **Ejemplo 16: Síntesis de ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{2-[metanosulfonilpiperidin-4-il]metilsulfamoil}propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 3-dihidroquinolina-3-carboxílico**



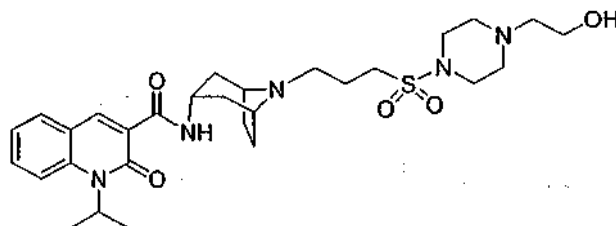
10 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 sustituyendo en el Ejemplo 12, etapa (b), la *N*-acetilpiperazina con 1-metanosulfonilpiperidin-4-il)metilamina. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₃₀H₄₅N₅O₆S₂, 636,28; hallado, 636,20. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,57 minutos.

Ejemplo 17: Síntesis de ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-[3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico



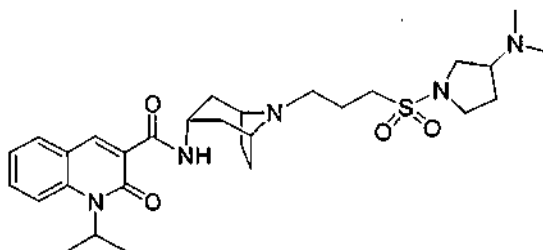
15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 sustituyendo en el Ejemplo 12, etapa (b), la *N*-acetilpiperazina con 1-metilpiperazina. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₂₈H₄₁N₃O₄S 544,29; hallado, 544,3. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,21 minutos.

Ejemplo 18: Síntesis de ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-{3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-sulfonil]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico



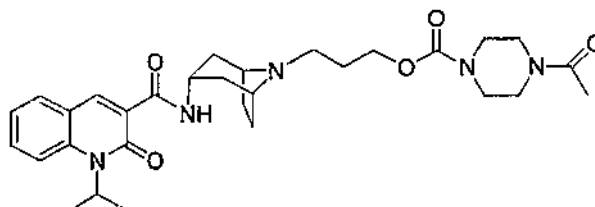
20 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 sustituyendo en el Ejemplo 12, etapa (b), la *N*-acetilpiperazina con 2-piperazin-1-iletanol. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₂₉H₄₃N₅O₅S 574,30; hallado, 574,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 1,19 minutos.

Ejemplo 19: Síntesis de {(1S,3R,5R)-8-[3-(3-dimetilaminopirrolidina-1-sulfonil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 sustituyendo en el Ejemplo 12, etapa (b), la *N*-acetilpiperazina con dimetilpirrolidin-3-ilamina. (*m/z*): $[M+H]^+$ calcd. para $C_{29}H_{43}N_5O_4S$ 558,30; hallado, 558,3. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,20 minutos.

Ejemplo 20: Síntesis del éster 3-{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}propílico de ácido 4-acetil-piperazina-1-carboxílico



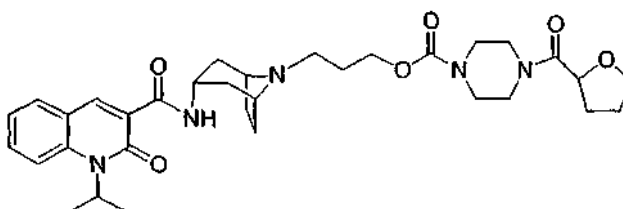
10 **a. Preparación de éster 3-cloropropílico de ácido 4-acetilpiperazina-1-carboxílico**

A un vial de vidrio de 5 ml que contiene 1-piperazin-1-il-etanona (38 mg, 0,3 mmol) disuelto en diclorometano (1 ml) se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 6 mmol), seguido de cloroformiato de 3-cloropropano (47,1 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas, después se evaporó a vacío, para dar el intermedio del título como un residuo oleoso que se usó sin tratamiento adicional.

15 **b. Síntesis del éster 3-{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}propílico de ácido 4-acetil-piperazina-1-carboxílico**

Al producto de la etapa anterior se disolvió en DMF (1 ml) se añadieron yoduro de sodio (14 mg), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) y ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico ácido {(1S,3R,5R)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida (45,3 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 24 horas, después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en ácido acético acuoso al 50 % (1 ml), después se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título. (*m/z*): $[M+H]^+$ calcd. para $C_{30}H_{41}N_5O_5$ 552,31; hallado, 552,4. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 1,56 minutos.

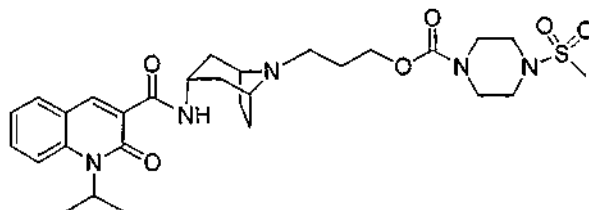
Ejemplo 21: Síntesis del éster 3-{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}propílico de ácido 4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazina-1-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 sustituyendo en el Ejemplo 20, etapa (a), la 1-piperazin-1-iletanona con piperazin-1-il-(tetrahidrofuran-2-il)metanona. (*m/z*): $[M+H]^+$ calcd. para $C_{33}H_{45}N_5O_6$, 607,34; hallado, 608,4. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 1,7 minutos.

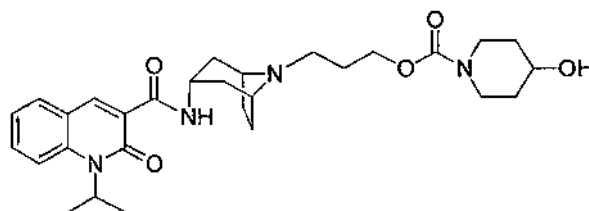
30

Ejemplo 22: Síntesis del éster 3-[(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]propílico de ácido 4-metanosulfonilpiperazin-1-carboxílico



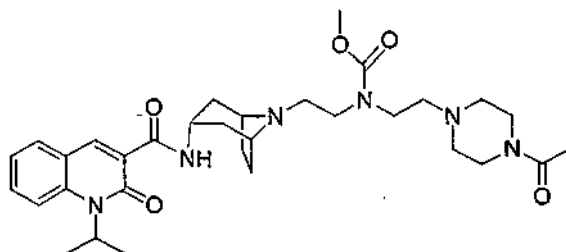
El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 sustituyendo en el Ejemplo 20, etapa (b), la 1-piperazin-1-il-etanona con 1-metanosulfonilpiperazina. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₂₉H₄₁N₅O₆S 588,28; hallado, 588,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 1,74 minutos.

Ejemplo 23: Síntesis del éster 3-[(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]propílico de ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 sustituyendo en el Ejemplo 20, etapa (b), la 1-piperazin-1-il-etanona con 4-hidroxipiperidina. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₂₈H₃₉N₅O₆ 526,30; hallado, 525,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,64 minutos.

Ejemplo 24: Síntesis de éster metílico de ácido [2-(4-acetil-piperazin-1-il)etil]-(2-{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}-etil)-carbámico



a. Preparación de {(1S,3R,5R)-8-[(2-(2,2-dimetoxietilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxílico

A una solución de ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico {(1S,3R,5R)-8-(2,2-dihidroxi)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida, sal clorhidrato, (5,43 g; 13,0 mmol) en 30 ml de diclorometano se añadió 2,2-dimetoxi-1-etilamina (4,2 ml, 39 mmol) y *N,N'*-diisopropietilamina (4,53 ml, 26 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 minuto, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (18,2 mmol 3,86 g). La mezcla se agitó durante aproximadamente 4 horas, a continuación, el agente reductor restante se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) lentamente a la mezcla de reacción en un baño de hielo. La mezcla se diluyó con 200 ml de diclorometano, y se agitó en un embudo antes de recoger la capa orgánica. El capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para dar el intermedio del título que se usó en la siguiente etapa sin tratamiento adicional. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd. para C₂₆H₃₈N₄O₄ 471,29; hallado: 472,0.

b. Preparación de éster metílico de ácido (2,2-dimetoxietil)-(2-{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}etil)-carbámico

A una solución de ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico {(1S,3R,5R)-8-(2,2-dimetoxietilamino)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida (1,53 g; 3,25 mmol) disuelto en diclorometano (25 ml) en un baño de hielo se añadió cloroformiato de metilo (0,275 ml, 3,58 mmol) y *N,N'*-diisopropietilamina (0,62 ml, 3,58 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con salmuera y una solución de carbonato de sodio saturado. Después de secar sobre MgSO₄, la solución orgánica se evaporó al vacío, para dar un residuo oleoso que se disolvió en acetonitrilo acuoso al 50 %. Después se purificó mediante HPLC preparativa para dar el intermedio del título. (*m/z*): [M+H]⁺ calcd.

para $C_{28}H_{40}N_4O_6$ 529,29; hallado: 529,3.

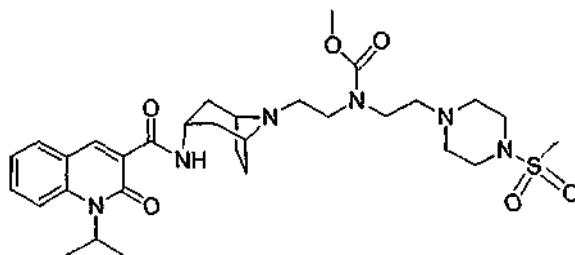
c. Preparación de éster metílico de ácido (2,2-dihidroxi-2-((1S,3R,5R)-3-((1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)carbámico

- 5 Una solución de éster metílico de ácido (2,2-dimetoxi-2-((1S,3R,5R)-3-((1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)carbámico (236 mg, 0,367 mmol) en ClH (5ml) 6M se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se liofilizó para dar el intermedio del título como una sal clorhidrato.

d. Síntesis de éster metílico de ácido [2-(4-acetil-piperazin-1-il)etil]-2-((1S,3R,5R)-3-((1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-etil)-carbámico

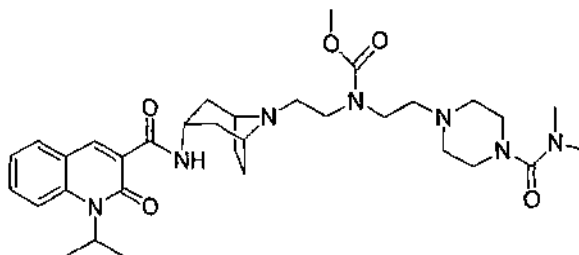
- 10 A una solución de éster metílico del ácido (2, 2-dihidroxi-2-((1S,3R,5R)-3-((1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1] oct-8-il) etil)carbámico (52 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de diclorometano se añadió 1-piperazin-1-iletanona (25,6 mg, 0,2 mmol), *N, N'*-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,4 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (29,7 mg, 0,14 mmol). La mezcla se suspendió a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró al vacío, dando un residuo oleoso. El residuo se disolvió en ácido acético acuoso al 50 % (1 ml), se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título. (*m/z*): $[M+H]^+$ calcd. para $C_{32}H_{46}N_6O_5$ 595,35; hallado: 595,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,02 minutos.

Ejemplo 25: Síntesis del éster metílico del ácido 2-(((1S,3R,5R)-3-((1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil)-[2-(4-metanosulfonolpiperazin-1-iletil)-carbámico



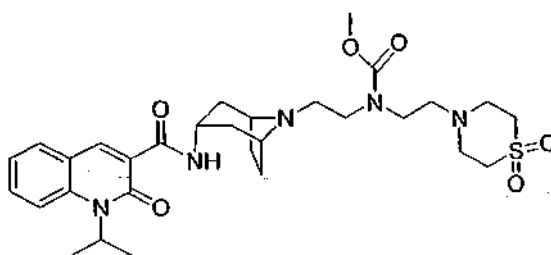
- 20 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24 sustituyendo en el Ejemplo 24, etapa (d), la 1-piperazin-1-il-etanona con 1-metanosulfonilpiperazina. (*m/z*): $[M+H]^+$ calcd. para $C_{31}H_{46}N_6O_6S$ 631,32; hallado: 631,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,11 minutos.

Ejemplo 26: Síntesis del éster metílico de ácido [2-((4-dimetilcarbamoylpiperazin-1-il)etil)-2-((1S,3R,5R)-3-((1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-etil)-carbámico



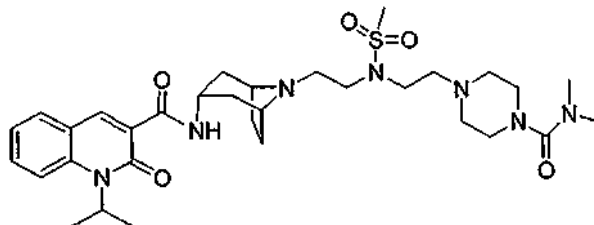
- 25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24 sustituyendo en el Ejemplo 24, etapa (d), la 1-piperazin-1-il-etanona con dimetilamida del ácido piperazin-1-carboxílico. (*m/z*): $[M+H]^+$ calcd. para $C_{33}H_{49}N_7O_5S$ 624,38; hallado, 624,3. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,07 minutos.

- 30 **Ejemplo 27: Síntesis del éster metílico de ácido [2-((1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)etil)-2-((1S,3R,5R)-3-((1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-etil)-carbámico**



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24 sustituyendo en el Ejemplo 24, etapa (d), la 1-piperazin-1-il-etanona con tiomorfolin-1,1,-dióxido. (m/z): $[M+H]^+$ calcd. para $C_{30}H_{43}N_5O_6S$ 602,29; hallado, 602,2. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,16 minutos.

Ejemplo 28: Síntesis de ((1*S*,3*R*,5*R*)-8-(2-[[2-(4-dimetilcarbamoilpiperazin-1-il)etil]metanosulfonilamino}etil)-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico

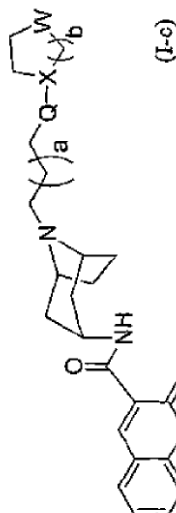


El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24 sustituyendo los reactivos apropiados. En el Ejemplo 24, etapa (b), el cloroformiato de metilo se reemplazó por cloruro de metilsulfonilo. En el Ejemplo 24, etapa (d), la 1-piperazin-1-iletanona se sustituyó por dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico para dar el compuesto del título. (m/z): $[M+H]^+$ calcd. para $C_{32}H_{49}N_7O_5S$ 644,35; hallado, 644,4. Tiempo de retención (HPLC anal. 10-40 % de MeCN/H₂O en 6 minutos) = 2,77 minutos.

Usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-28 y sustituyendo los reactivos apropiados se prepararon los siguientes compuestos enumerados en las Tablas 1-5. En todos los compuestos de la invención, el grupo quinolinona-carboxamida se encuentra en posición *endo* con respecto al grupo azabicyclooctilo.

Tabla 1

Nº	a	b	X	Q	W	Fórmula mol.	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
1	1	2	N	S(O) ₂	NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₅ S ₂	608,25	608,2
2	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	NC(O)OCH ₂ CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	602,31	602,2
3	1	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	NCH ₃	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₄ S	572,34	572,3
4	1	2	N	S(O) ₂	N(CH ₂) ₂ OH	C ₂₈ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	574,30	574,2
5	1	2	N	S(O) ₂	NCH ₂ -piridin-4-ilo	C ₃₃ H ₄₄ N ₆ O ₄ S	621,33	621,3
6	1	2	N	S(O) ₂	NCH ₂ -tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₅ S	614,35	614,3
7	1	2	N	S(O) ₂	NCH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₁ H ₄₆ N ₆ O ₅ S	615,34	615,3
8	1	2	N	S(O) ₂	N(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₃₁ R ₄₇ N ₅ O ₄ S	586,35	586,3
9	1	2	C	S(O) ₂ NH	NH	C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₄ S	544,30	544,3
10	1	2	N	S(O) ₂	NCH ₃	C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₄ S	544,29	544,3
11	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	N(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₃₁ H ₄₇ N ₅ O ₄ S	586,33	586,3
12	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	N(CH ₂) ₂ OH	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₅ S	588,33	588,3
13	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	N(CH ₂) ₂ OCH ₃	C ₃₁ H ₄₇ N ₅ O ₅ S	602,35	600,3



(continuación)

Nº	a	b	X	Q	W	Fórmula mol.	Calcdo. [M+H]	Obsdo. [M+H]
14	0	2	C	N(S(O) ₂ CH ₃)	N(CH ₂) ₂ -pirrol-1-ilo	C ₃₄ H ₄₈ N ₆ O ₄ S	637,36	637,3
15	0	2	C	N(S(O) ₂ CH ₃)	NCH ₂ -piridin-3-ilo	C ₃₄ H ₄₈ N ₆ O ₄ S	635,35	635,3
16	0	2	c	N(S(O) ₂ CH ₃)	N(CH ₂) ₂ NHC(O)OCH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₆ S	645,35	645,3
17	0	2	C	N(S(O) ₂ CH ₃)	N(CH ₂) ₂ OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₆ S	659,37	659,3
18	0	2	C	N(S(O) ₂ CH ₃)	N(CH ₂) ₂ C(O)NHCH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₅ S	643,37	643,3
19	0	2	c	N(S(O) ₂ CH ₃)	N(CH ₂) ₃ C(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₂ N ₆ O ₅ S	657,39	657,3
20	0	2	C	N(S(O) ₂ CH ₃)	N(CH ₂) ₂ NHS(O) ₂ CH ₃	C ₃₁ H ₄₈ N ₆ O ₆ S ₂	665,32	665,3
21	0	2	C	N(S(O) ₂ CH ₃)	N(CH ₂) ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ -CH ₃	C ₃₂ H ₅₀ N ₆ O ₆ S ₂	679,34	679,3
22	0	2	C	N(S(O) ₂ CH ₃)	N(CH ₂) ₂ S(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₂ N ₆ O ₆ S ₂	693,36	693,3
23	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	N(CH ₂) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₅ O ₄ S	600,37	600,3
24	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	N(CH ₂) ₂ OH	C ₃₁ H ₄₇ N ₅ O ₅ S	602,35	602,3
25	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	N(CH ₂) ₂ C(CH ₃)	C ₃₂ H ₄₈ N ₅ O ₅ S	616,35	616,2
26	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	N(CH ₂) ₂ -pirrol-1-ilo	C ₃₅ H ₅₀ N ₆ O ₄ S	651,38	651,3
27	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	NCH ₂ -piridin-3-ilo	C ₃₅ H ₄₈ N ₆ O ₄ S	649,36	649,3
28	1	2	c	S(O) ₂ N(CH ₃)	N(CH ₂) ₂ OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₂ N ₆ O ₆ S	673,38	673,3
29	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	N(CH ₂) ₂ OC(O)NH-CH ₂ CH ₃	C ₃₄ H ₅₂ N ₆ O ₅ S	657,39	657,3
30	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	N(CH ₂) ₃ C(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₅ H ₅₄ N ₆ O ₅ S	671,41	671,4
31	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	N(CH ₂) ₂ NHS(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₅₀ N ₆ O ₆ S ₂	679,32	679,3
32	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	N(CH ₂) ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ -CH ₃	C ₃₃ H ₅₂ N ₆ O ₆ S ₂	693,36	693,3

(continuación)

Nº	a	b	X	Q	W	Fórmula mol.	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
33	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	N(CH ₂) ₃ S(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₄ N ₆ O ₆ S ₂	707,37	707,3
34	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₆ S ₂	636,28	636,2
35	0	2	N	S(O) ₂	NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₇ H ₃₉ N ₅ O ₆ S ₂	594,25	594,2
36	0	2	N	S(O) ₂	NC(O)OCH ₂ CH ₃	C ₂₉ H ₄₁ N ₅ O ₆ S	588,29	588,2
37	0	2	N	S(O) ₂	O	C ₂₆ H ₃₆ N ₄ O ₅ S	517,26	517,2
38	0	2	N	S(O) ₂	NCH ₂ -tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₅ S	600,33	600,3
39	0	2	N	S(O) ₂	NCH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₀ H ₄₄ N ₆ O ₅ S	601,33	601,3
40	0	2	N	S(O) ₂	NC(O)-tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₁ H ₄₃ N ₅ O ₆ S	614,31	614,3
41	0	2	N	S(O) ₂	N-piridin-4-ilo	C ₃₁ H ₄₀ N ₆ O ₄ S	593,30	593,2
42	0	2	N	S(O) ₂	NCH ₂ -piridin-4-ilo	C ₃₂ H ₄₂ N ₆ O ₄ S	607,31	607,2
43	0	2	N	S(O) ₂	N(CH ₂) ₂ OH	C ₂₈ R ₄₁ N ₅ O ₅ S	560,30	560,2
44	0	2	N	S(O) ₂	NCH ₃	C ₂₇ H ₃₉ N ₅ O ₄ S	530,29	530,2
45	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	NC(O)OCH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₆ S	602,31	602,2
46	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	NC(O)CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	586,31	586,3
47	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	NS(O) ₂ CF ₃	C ₂₉ H ₄₀ F ₃ N ₅ O ₆ S ₂	676,25	676,2
48	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	NCH ₂ CF ₃	C ₃₀ H ₄₂ F ₃ N ₅ O ₄ S	626,31	626,2
49	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	N(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	C ₃₁ H ₄₆ N ₆ O ₅ S	615,34	615,3
50	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	N(CH ₂) ₂ CF ₃	C ₃₁ H ₄₄ F ₃ N ₅ O ₄ S	640,32	640,2
51	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	N(CH ₂) ₂ CN	C ₃₁ H ₄₄ N ₆ O ₄ S	597,33	597,2
52	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	N(CH ₂) ₂ S(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₅₀ N ₆ O ₆ S ₂	679,34	679,2

(continuación)

Nº	a	b	x	Q	W	Fórmula mol.	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
53	0	2	C	N(S(O) ₂ CH ₃)	NCH ₂ C(O)NH ₂	C ₃₀ H ₄₄ N ₆ O ₅ S	601,33	601,2
54	0	2	C	N(S(O) ₂ CH ₃)	NCH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₅ S	629,36	629,3
55	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	NCH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₅ S	643,37	643,2
56	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	NCH ₂ C(O)NH ₂	C ₃₁ H ₄₆ N ₆ O ₅ S	615,34	615,2
57	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	NCH ₂ CF ₃	C ₃₁ H ₄₄ F ₃ N ₅ O ₄ S	640,32	640,2
58	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	N(CH ₂) ₂ CF ₃	C ₃₂ H ₄₆ F ₃ N ₅ O ₄ S	654,34	654,2
59	1	3	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	N(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₅ S	629,36	629,2
60	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	N(CH ₂) ₂ CN	C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₄ S	611,33	611,2
61	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	NC(O)CH ₂ OCH ₃	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₆ S	630,34	630,2
62	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	NCH ₂ CN	C ₃₁ H ₄₄ N ₆ O ₄ S	597,33	597,2
63	0	1	C	N(S(O) ₂ CH ₃)	S(O) ₂	C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₆ S ₂	579,22	579,2
64	0	1	C	N(C(O)CH ₃)	S(O) ₂	C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O ₅ S	543,27	543,2
65	0	1	C	N(C(O)N(CH ₃) ₂)	S(O) ₂	C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₆ S	572,28	572,2
66	0	1	C	N(C(O)OCH ₃)	S(O) ₂	C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O ₆ S	559,25	559,2
67	0	1	C	N(C(O)-píridin-4-il)	S(O) ₂	C ₃₂ H ₃₈ N ₅ O ₅ S	606,28	606,2
68	0	2	N	N(S(O) ₂ CH ₃)(CH ₂) ₂	NS(O) ₂ CH ₂ CF ₃	C ₃ H ₄₅ F ₃ N ₆ O ₆ S ₂	719,30	719,2
69	0	2	N	N(S(O) ₂ CH ₃)(CH ₂) ₂	S(O) ₂	C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₆ S ₂	622,28	622,2
70	0	2	N	N(S(O) ₂ CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₉ N ₇ O ₅ S	644,35	644,4
71	0	2	N	N(S(O) ₂ CH ₃)(CH ₂) ₂	NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₁ H ₄₉ N ₇ O ₆ S ₂	680,34	680,2
72	0	2	N	N(S(O) ₂ CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)NHCH ₃	C ₃₁ R ₄₇ N ₇ O ₅ S	630,35	630,4

(continuación)

Nº	a	b	X	Q	W	Fórmula mol.	Calcdo. [M+H]	Obsdo. [M+H]
73	0	2	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₂₈ R ₄₁ N ₅ O ₅ S	560,30	560,2
74	0	1	c	S(O) ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃)	NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₅ S	629,36	629,2
75	0	2	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	S(O) ₂	C ₂₈ H ₄₀ N ₄ O ₆ S ₂	593,25	593,2
76	0	1	C	S(O) ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃)	S(O) ₂	C ₂₉ H ₄₂ N ₄ O ₆ S ₂	607,27	607,2
77	0	2	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₉ H ₄₃ N ₃ O ₆ S ₂	622,27	622,2
78	0	2	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	NC(O)-tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₃ H ₄₇ N ₅ O ₆ S	642,32	642,2
79	0	2	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	NS(O) ₂ CH ₂ CF ₃	C ₃₀ H ₄₂ F ₃ N ₅ O ₆ S ₂	690,27	690,2
80	0	2	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	NS(O) ₂ CH ₂ CH ₃	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₆ S ₂	636,28	636,2
81	0	2	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	NS(O) ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₃₁ R ₄₇ N ₅ O ₆ S ₂	650,31	650,2
82	0	2	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	NC(O)OCH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₆ S	602,31	602,2
83	0	2	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₁ H ₄₆ N ₆ O ₅ S	615,34	615,2
84	0	3	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	NC(O)CH ₃	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₅ S	600,33	600,2
85	0	1	C	S(O) ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃)	NC(O)OCH ₃	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₆ S	616,33	616,2
86	0	1	C	S(O) ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃)	NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₆ S ₂	636,30	636,2
87	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	S(O) ₂	C ₂₈ H ₄₀ N ₄ O ₆ S ₂	593,25	593,1
88	0	2	C	N{C(O)CH ₃ }	S(O) ₂	C ₂₉ H ₄₀ N ₄ O ₅ S	557,29	557,2
89	0	2	C	N{C(O)OCH ₃ }	S(O) ₂	C ₂₉ H ₄₀ N ₄ O ₆ S	573,27	573,2
90	0	2	C	N{C(O)-pyridin-4-il}	S(O) ₂	C ₃₃ H ₄₁ N ₅ O ₅ S	620,30	620,2
91	0	1	C	N{C(O)H}	S(O) ₂	C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₅ S	529,26	529,2
92	0	1	C	N{C(O)NHCH ₃ }	S(O) ₂	C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O ₅ S	558,27	558,2

(continuación)

Nº	a	b	X	Q		W	Fórmula mol.	Calcdo. [M+H]	Obsdo. [M+H]
93	0	1	C	N{C(O)NH ₂ }		S(O) ₂	C ₂₇ H ₃₇ N ₅ O ₆ S	544,27	544,2
94	0	2	N	N{S(O) ₂ N(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ }		NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₁ H ₄₉ N ₇ O ₆ S ₂	680,34	680,2
95	0	2	N	N{S(O) ₂ N(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ }		NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₂ N ₈ O ₅ S	673,40	673,2
96	0	2	N	N{S(O) ₂ N(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ }		NC(O)OCH ₃	C ₃₂ H ₄₉ N ₇ O ₆ S	660,36	660,2
97	0	2	N	N{S(O) ₂ N(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ }		NC(O)CH ₃	C ₃₂ H ₄₉ N ₇ O ₅ S	644,37	644,2
98	0	2	N	N{S(O) ₂ N(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ }		NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₅₂ N ₈ O ₆ S ₂	709,36	709,2
99	0	2	N	N{S(O) ₂ N(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ }		S(O) ₂	C ₃₀ H ₄₆ N ₆ O ₆ S ₂	651,31	651,2
100	0	2	N	N{C(O)OCH ₃ (CH ₂) ₂ }		NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₁ H ₄₆ N ₆ O ₆ S	631,32	631,2
101	0	2	N	N{C(O)OCH ₃ (CH ₂) ₂ }		NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₄₉ N ₇ O ₅	624,38	624,3
102	0	2	N	N{C(O)OCH ₃ (CH ₂) ₂ }		NC(O)OCH ₃	C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₆	611,31	611,2
103	0	2	N	N{C(O)OCH ₃ (CH ₂) ₂ }		NC(O)CH ₃	C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₅	595,35	595,2
104	0	2	N	N{C(O)OCH ₃ (CH ₂) ₂ }		NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₉ N ₇ O ₆ S	660,36	660,2
105	0	2	N	N{C(O)OCH ₃ (CH ₂) ₂ }		NC(O)-tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₅ H ₅₀ N ₆ O ₆	651,40	651,3
106	0	2	N	N{C(O)OCH ₃ (CH ₂) ₂ }		S(O) ₂	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₆ S	602,29	602,2
107	0	1	C	N{C(O)OCH ₃ -(CH ₂) ₂ N(CH ₃)}		S(O) ₂	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₆ S	616,33	616,2
108	0	2	N	N{C(O)N(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ }		NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₄₉ N ₇ O ₅ S	644,37	644,2
109	0	2	N	N{C(O)N(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ }		NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₂ N ₈ O ₄	637,43	637,3
110	0	2	N	N{C(O)N(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ }		NC(O)OCH ₃	C ₃₃ H ₄₉ N ₇ O ₅	624,40	624,3
111	0	2	N	N{C(O)N(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ }		NC(O)CH ₃	C ₃₃ H ₄₉ N ₇ O ₄	608,40	608,3
112	0	2	N	N{C(O)N(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ }		NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₂ N ₈ O ₅ S	673,40	673,2

(continuación)

Nº	a	b	X	Q	W	Fórmula mol.	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
113	0	2	N	N{C(O)N(CH ₃) ₂ }(CH ₂) ₂	NC(O)-tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₈ H ₅₃ N ₇ O ₅	664,43	664,3
114	0	1	C	N{C(O)N(CH ₃) ₂ }(CH ₂) ₂ N(CH ₃)	S(O) ₂	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₅ S	629,36	629,2
115	0	2	C	N{C(O)H}	S(O) ₂	C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O ₅ S	543,27	543,1
116	0	2	C	N{C(O)NHCH ₃ }	S(O) ₂	C ₂₉ H ₄₁ N ₅ O ₅ S	572,30	572,2
117	0	2	C	N{C(O)NH ₂ }	S(O) ₂	C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O ₅ S	558,28	558,1
118	1	1	C	N{C(O)OCH ₃ }	S(O) ₂	C ₂₉ H ₄₀ N ₄ O ₆ S	573,27	573,6
119	1	2	N	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂	NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₆ S	645,35	645,4
120	1	2	N	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂	NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₁ N ₇ O ₅	638,41	638,4
121	1	2	N	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂	NC(O)OCH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₆	625,38	625,4
122	1	2	N	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂	NC(O)CH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₅	609,39	609,4
123	1	2	N	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂	NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₁ N ₇ O ₆ S	674,38	674,4
124	1	2	N	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂	NC(O)-tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₈ H ₅₂ N ₆ O ₆	665,41	665,4
125	1	3	N	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂	NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₆ S	659,37	659,4
126	1	3	N	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂	NC(O)CH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₅	623,40	623,4
127	1	2	N	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂	NC(O)NHCH ₃	C ₃₃ H ₄₉ N ₇ O ₅	624,40	624,4
128	1	2	N	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂	S(O) ₂	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₆ S	616,33	616,4
129	1	2	C	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂ N(CH ₃)	S(O) ₂	C ₃₃ H ₄₉ N ₅ O ₆ S	644,36	644,4
130	1	1	C	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂ N(CH ₃)	S(O) ₂	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₆ S	630,34	630,4
131	1	1	C	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂ N(CH ₃)	NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₃ N ₇ O ₆ S	688,40	688,4
132	1	1	C	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂ N(CH ₃)	NC(O)OCH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₆	639,40	639,4

(continuación)

Nº	a	b	X	Q		W	Fórmula mol.	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
133	1	1	C	N{C(O)OCH ₃ }(CH ₂) ₂ N(CH ₃)		NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₆ S	659,37	659,4
134	1	2	N	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂		NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₅ S	629,36	629,4
135	1	2	N	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂		NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₁ N ₇ O ₄	622,42	622,4
136	1	2	N	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂		NC(O)OCH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₅	609,39	609,4
137	1	2	N	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂		NC(O)CH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₄	593,39	593,4
138	1	2	N	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂		NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₁ N ₇ O ₅ S	658,38	658,4
139	1	2	N	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂		NC(O)-tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₆ H ₅₂ N ₆ O ₅	649,42	649,4
140	1	2	N	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂		NS(O) ₂ CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₇ S ₂	707,34	707,2
141	1	3	N	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂		NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₅ S	643,37	643,4
142	1	3	N	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂		NC(O)CH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₄	607,41	607,4
143	1	2	N	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂		NC(O)NHCH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₇ O ₄	608,40	608,4
144	1	2	N	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂		S(O) ₂	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₅ S	600,33	600,4
145	1	2	C	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂		S(O) ₂	C ₃₃ H ₄₈ N ₅ O ₅ S	628,36	628,4
146	1	1	C	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)		S(O) ₂	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₆ S	614,35	614,4
147	1	1	C	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)		NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₃ N ₇ O ₅ S	672,40	672,4
148	1	1	C	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)		NC(O)OCH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₅	623,40	623,4
149	1	1	C	N{C(O)CH ₃ }(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)		NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₅ S	643,37	643,4
150	1	2	N	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂		NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₁ H ₄₈ N ₆ O ₆ S ₂	665,32	665,2
151	1	2	N	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂		NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₁ N ₇ O ₅ S	658,38	658,3
152	1	2	N	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂		NC(O)OCH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₆ S	645,35	645,3

(continuación)

Nº	a	b	X	Q	W	Fórmula mol.	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
153	1	2	N	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)CH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₅ S	629,36	629,3
154	1	2	N	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₅₁ N ₇ O ₆ S ₂	694,35	694,3
155	1	3	N	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)CH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₅ S	643,37	643,3
156	1	2	N	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)NHCH ₃	C ₃₂ H ₄₉ N ₇ O ₅ S	644,37	644,3
157	1	1	C	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)	NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₃ N ₇ O ₆ S ₂	708,37	708,3
158	1	2	N	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)-tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₅ H ₅₂ N ₆ O ₆ S	685,37	685,3
159	1	2	N	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NS(O) ₂ CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₅₀ N ₆ O ₈ S ₃	743,30	743,2
160	1	3	N	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₅₀ N ₆ O ₈ S ₂	679,34	679,3
161	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)	S(O) ₂	C ₃₂ H ₄₉ N ₅ O ₆ S ₂	664,33	664,3
162	1	1	C	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)	S(O) ₂	C ₃₁ H ₄₇ N ₅ O ₆ S ₂	650,31	650,3
163	1	1	C	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)	NC(O)OCH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₆ S	659,37	659,3
164	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₁ H ₄₆ N ₆ O ₅ S	615,34	615,4
165	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	NC(O)NHCH ₃	C ₃₀ H ₄₄ N ₆ O ₅ S	601,33	601,2
166	0	2	C	N{C(O)N(CH ₃) ₂ }	NC(O)OCH ₃	C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₅	595,37	595,4
167	0	2	C	N{C(O)N(CH ₃) ₂ }	NC(O)CH ₃	C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₄	579,37	579,4
168	0	2	C	N{C(O)N(CH ₃) ₂ }	NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₄₉ N ₇ O ₄	608,40	608,4
169	0	2	C	N{C(O)N(CH ₃) ₂ }	NC(O)NHCH ₃	C ₃₂ H ₄₇ N ₇ O ₄	594,39	594,4
170	0	2	C	N{C(O)N(CH ₃) ₂ }	NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₁ H ₄₆ N ₆ O ₅ S	615,34	615,4
171	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	NC(O)NH ₂	C ₂₉ H ₄₂ N ₆ O ₅ S	587,31	587,2
172	0	2	C	N{C(O)N(CH ₃) ₂ }	NC(O)NH ₂	C ₃₁ H ₄₅ N ₇ O ₄	580,37	580,2

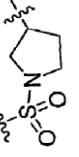
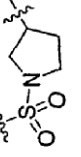
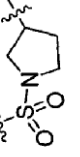
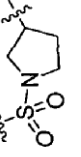
(continuación)

Nº	a	b	X	Q	W	Fórmula mol.	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
173	1	2	N	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	S(O) ₂	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₆ S ₂	636,30	636,2
174	1	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)CH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₅	609,39	609,4
175	1	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₁ N ₇ O ₅	638,41	638,4
176	1	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)OCH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₆	625,38	625,4
177	1	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₆ H ₅₂ N ₆ O ₆	665,41	665,4
178	1	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₆ S	645,35	645,4
179	1	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₁ N ₇ O ₆ S	674,38	674,4
180	1	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)NHCH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₇ O ₅	624,40	624,4
181	1	3	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)CH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₅	623,40	623,4
182	1	3	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₆ S	659,37	659,4
183	1	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	S(O) ₂	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₆ S	616,33	616,4
184	1	2	C	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)	S(O) ₂	C ₃₃ H ₄₉ N ₅ O ₆ S	644,36	643,9
185	1	1	C	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)	S(O) ₂	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₆ S	630,34	630,4
186	1	1	C	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)	NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₃ N ₇ O ₆ S	688,40	688,4
187	0	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)CH ₃	C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₅	595,37	595,4
188	0	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₄₈ N ₇ O ₅	624,40	624,4
189	0	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)OCH ₃	C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₆	611,36	611,4
190	0	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)-tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₅ H ₅₀ N ₆ O ₆	651,40	651,4
191	0	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₁ H ₄₆ O ₆ S	631,34	631,4
192	0	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₈ N ₇ O ₆ S	660,36	660,4

(continuación)

Nº	a	b	X	Q	W	Fórmula mol.	Calcdo. [M+H]	Obsdo. [M+H]
193	0	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)NHCH ₃	C ₃₂ H ₄₇ N ₇ O ₅	610,38	610,4
194	0	3	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NC(O)CH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₅	609,39	609,4
195	0	3	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₆ S	645,35	645,4
196	0	2	N	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	S(O) ₂	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₆ S	602,31	602,2
197	0	1	C	OC(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)	S(O) ₂	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₆ S	616,33	616,2
198	0	1	C	OC(O)N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)	NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₁ N ₇ O ₆ S	674,38	674,4
199	1	2	N	SCH ₂ C(O)	NC(O)CH ₃	C ₃₁ H ₄₃ N ₅ O ₄ S	582,32	582,2
200	1	2	N	SCH ₂ C(O)	NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₄ S	611,35	611,4
201	1	2	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	NC(O)OCH ₃	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₆ S	616,33	616,2
202	1	2	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	NC(O)CH ₃	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₅ S	600,31	600,4
203	1	2	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₆ S ₂	636,30	636,2
204	1	2	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	NC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₅ S	629,36	629,4
205	1	2	N	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	S(O) ₂	C ₂₉ H ₄₂ N ₄ O ₆ S ₂	607,27	607,2
206	1	2	N	S(O) ₂ CH ₂ C(O)	NC(O)CH ₃	C ₃₁ H ₄₃ N ₅ O ₆ S	614,31	614,2
207	1	1	C	S(O) ₂ CH ₂ C(O)N(CH ₃)	S(O) ₂	C ₃₀ H ₄₂ N ₄ O ₇ S ₂	635,26	635,2
208	1	2	N	S(O) ₂ CH ₂ C(O)	NC(O)OCH ₃	C ₃₁ H ₄₃ N ₅ O ₇ S	630,30	630,2
209	1	2	N	S(O) ₂ CH ₂ C(O)	NC(O)-tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₄ H ₄₇ N ₅ O ₇ S	670,34	670,2
210	1	2	N	S(O) ₂ CH ₂ C(O)	S(O) ₂	C ₂₉ H ₄₀ N ₄ O ₇ S ₂	621,25	621,2
211	1	1	C	S(O) ₂ CH ₂ C(O)N(CH ₃)	NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₇ S ₂	693,32	693,2
212	1	2	N	S(O) ₂	NC(O)-tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₂ H ₄₅ N ₅ O ₆ S	628,31	628,2

(continuación)

Nº	a	b	X	Q	W	Fórmula mol.	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
213	1	2	N	S(O) ₂	NC(O)CH ₃	C ₂₉ H ₄₁ N ₅ O ₅ S	572,28	572,2
214	1	1	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	S(O) ₂	C ₂₈ H ₄₀ N ₄ O ₆ S ₂	593,25	593,2
215	1	2	N	S(O) ₂	S(O) ₂	C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₆ S ₂	579,24	579,2
216	1	1	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₀ H ₄₆ N ₆ O ₆ S ₂	651,31	651,2
217	1	2	N	S(O) ₂	NC(O)OCH ₃	C ₂₉ H ₄₁ N ₅ O ₆ S	588,29	588,2
218	1	2	N	OC(O)	NS(O) ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₆ S	588,28	588,2
219	1	2	N	OC(O)	NC(O)tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₃ H ₄₅ N ₅ O ₆	608,34	608,4
220	1	1	C	OC(O)N(CH ₃)	S(O) ₂	C ₂₉ H ₄₀ N ₄ O ₆ S	573,28	573,2
221	1	1	C	OC(O)N(CH ₃)	NS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₁ H ₄₆ N ₆ O ₆ S	631,34	631,2
222	1	2	N	OC(O)	NC(O)OCH ₃	C ₃₀ H ₄₁ N ₅ O ₆	588,32	588,2
223	1	2	N	OC(O)	NC(O)CH ₃	C ₃₀ H ₄₁ N ₅ O ₅	552,31	552,4
224	1	2	N		NC(O)OCH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₆ S	657,35	657,4
225	1	2	N		NC(O)tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₆ H ₅₂ N ₆ O ₆ S	697,38	697,4
226	1	2	N		NC(O)CH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₅ S	641,36	641,4
227	1	2	N		NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₆ S ₂	677,32	677,2

(continuación)

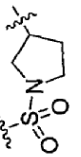
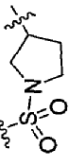
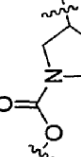
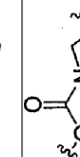
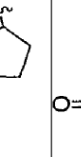
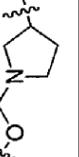
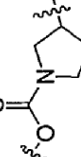
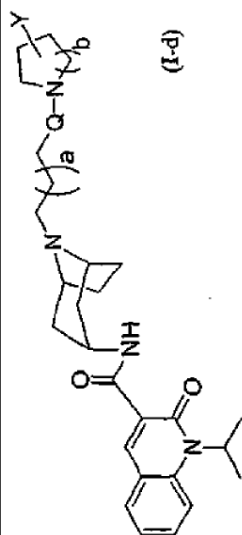
Nº	a	b	X	Q	W	Fórmula mol.	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
228	1	3	N		NC(O)CH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₅ S	655,37	655,4
229	1	3	N		NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₆ S ₂	691,34	691,4
230	1	2	N		NC(O)tetrahydro-furan-2-ilo	C ₃₇ H ₅₂ N ₆ O ₆	677,41	677,4
231	1	2	N		NC(O)CH ₃	C ₃₄ H ₄₈ N ₆ O ₅	621,39	621,4
232	1	2	N		NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₆ S	657,35	657,4
233	1	3	N		NC(O)CH ₃	C ₃₅ H ₅₀ N ₆ O ₅	635,40	635,4
234	1	3	N		NS(O) ₂ CH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₆ S	671,37	671,4

Tabla 2



Nº	a	b	Q	Y	Fórmula molecular	Calcd. [M+H]	Obsdo.[M+H]
235	1	1	S(O) ₂	3-N(CH ₃) ₂	C ₂₉ H ₄₃ N ₅ O ₄ S	558,30	558,3
236	1	2	S(O) ₂	4-CH ₂ NHS(O) ₂ CH ₃	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₆ S ₂	636,30	636,3
237	0	1	S(O) ₂	3-N(CH ₃)C(O)CH ₃	C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₃ S	572,30	572,2
238	0	1	S(O) ₂	3-N(CH ₃) ₂	C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₄ S	544,30	544,2
239	0	2	S(O) ₂	4-OH	C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₅ S	531,27	531,1
240	0	2	N[S(O) ₂ CH ₃](CH ₂) ₂	3-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₆ S	659,37	659,4
241	0	2	N[S(O) ₂ CH ₃](CH ₂) ₂	3-NHC(O)CH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₃ S	629,36	629,4
242	0	2	N[S(O) ₂ CH ₃](CH ₂) ₂	2-C(O)NH ₂	C ₃₁ H ₄₆ N ₆ O ₅ S	615,34	615,2
243	0	2	N[S(O) ₂ CH ₃](CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₅₀ N ₆ O ₆ S ₂	679,34	679,2
244	0	2	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)C(O)OCH ₃	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₆ S	630,34	630,2
245	0	2	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)C(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₃ S	643,37	643,4
246	0	2	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	3-NHC(O)CH ₃	C ₃₁ H ₄₆ N ₅ O ₅ S	600,33	600,2

(continuación)

Nº	a	b	Q	Y	Fórmula molecular	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
247	0	2	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	4-CH ₂ NHS(O) ₂ CH ₃	C ₃₁ H ₄₇ N ₅ O ₆ S ₂	650,31	650,2
248	0	2	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	3-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₆ S	630,34	630,2
249	1	2	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₄ H ₅₂ N ₆ O ₆ S	673,38	673,4
250	1	2	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)C(O)OCH ₃	C ₃₅ H ₅₂ N ₆ O ₆	653,41	653,4
251	1	2	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)C(O)CH ₃	C ₃₅ H ₅₂ N ₆ O ₅	637,42	637,4
252	1	2	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-NHS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₃ N ₇ O ₆ S	688,40	688,4
253	1	2	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-NHC(O)OCH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₆	639,40	639,4
254	1	2	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-NHC(O)CH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₅	623,40	623,4
255	1	2	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-NHC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₅ H ₅₃ N ₇ O ₅	652,43	652,4
256	1	2	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-C(O)NH ₂	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₅	609,39	609,4
257	1	2	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	4-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₆ H ₅₂ N ₆ O ₆	653,41	653,4
258	1	2	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	4-CH ₂ NHS(O) ₂ CH ₃	C ₃₄ H ₅₂ N ₆ O ₆ S	673,38	673,4
259	1	1	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-NHC(O)CH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₅	609,39	609,4
260	1	1	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-NHC(O)OCH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₆	625,38	625,4
261	1	1	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-NHS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₁ N ₇ O ₆ S	674,38	674,4
262	1	1	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₆	639,40	639,4
263	1	1	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)C(O)CH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₅	623,40	623,4
264	1	1	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)S(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₃ N ₇ O ₆ S	688,40	688,4
265	1	1	N[C(O)OCH ₃](CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)C(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₅ H ₅₃ N ₇ O ₅	652,43	652,4
266	1	2	N[C(O)CH ₃](CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₄ H ₅₂ N ₆ O ₆ S	657,39	657,4

(continuación)

Nº	a	b	Q	Y	Fórmula molecular	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
267	1	2	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)C(O)OCH ₃	C ₃₅ H ₅₂ N ₆ O ₅	637,42	637,4
268	1	2	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	3-NHS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₃ N ₇ O ₅ S	672,40	672,4
269	1	2	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	3-NHC(O)OCH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₅	623,40	623,4
270	1	2	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	3-NHC(O)CH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₄	607,41	607,4
271	1	2	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	3-NHC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₅ H ₅₃ N ₇ O ₄	636,43	636,4
272	1	2	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	3-C(O)NH ₂	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₄	593,39	593,4
273	1	2	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	4-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₅ H ₅₂ N ₆ O ₅	637,42	637,4
274	1	2	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	4-CH ₂ NHS(O) ₂ CH ₃	C ₃₄ H ₅₂ N ₆ O ₅ S	657,39	657,4
275	1	1	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	3-NHC(O)CH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₄	593,39	593,4
276	1	1	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	3-NHC(O)OCH ₃	C ₃ H ₄₈ N ₆ O ₅	609,39	609,4
277	1	1	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	3-NHS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₁ N ₇ O ₅ S	658,38	658,4
278	1	1	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	3-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₅	623,40	623,4
279	1	1	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)C(O)CH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₄	607,41	607,4
280	1	1	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)S(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₃ N ₇ O ₅ S	672,40	672,4
281	1	1	N(C(O)CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)C(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₅ H ₅₃ N ₇ O ₄	636,43	636,4
282	1	2	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₅₂ N ₆ O ₆ S ₂	693,36	693,3
283	1	2	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)C(O)OCH ₃	C ₃₄ H ₅₂ N ₆ O ₆ S	673,38	673,3
284	1	2	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)C(O)CH ₃	C ₃₄ H ₅₂ N ₆ O ₅ S	657,39	657,3
285	1	2	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-NHS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₃ N ₇ O ₆ S ₂	708,37	708,3
286	1	2	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-NHC(O)OCH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₆ S	659,37	659,3

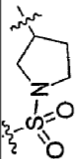
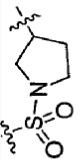
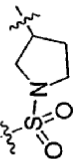
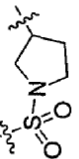
(continuación)

Nº	a	b	Q	Y	Fórmula molecular	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
287	1	2	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-NHC(O)CH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₅ S	643,37	643,3
288	1	2	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-NHC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₃ N ₇ O ₅ S	672,40	672,3
289	1	2	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-C(O)NH ₂	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₅ S	629,36	629,3
290	1	2	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-CH ₂ NHS(O) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₅₂ N ₆ O ₆ S ₂	693,36	693,2
291	1	1	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-NHC(O)CH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₅ S	629,36	629,3
292	1	1	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-NHC(O)OCH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₆ S	645,35	645,3
293	1	1	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-NHS(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₅₁ N ₇ O ₆ S ₂	694,35	694,3
294	1	1	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)C(O)CH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₅ S	643,37	643,3
295	1	1	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)S(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₃ N ₇ O ₆ S ₂	708,37	708,3
296	1	2	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₂ N ₆ O ₆ S	673,38	673,4
297	1	2	S(O) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₆ S ₂	636,30	636,2
298	1	2	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-C(O)NH ₂	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₅	609,39	609,4
299	1	2	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₄ H ₅₂ N ₆ O ₆ S	673,38	673,4
300	1	2	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-CH ₂ NHS(O) ₂ CH ₃	C ₃₄ H ₅₂ N ₆ O ₆ S	673,38	673,4
301	1	2	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-OH	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₅	582,37	582,4
302	1	2	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₅ H ₅₂ N ₆ O ₆	653,41	653,4
303	1	1	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₆	639,40	639,4
304	1	1	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₆ S	659,37	659,4
305	1	1	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)S(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₃ N ₇ O ₆ S	688,40	688,4
306	1	1	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)C(O)CH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₅	623,40	623,4

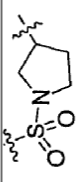
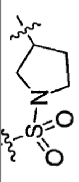
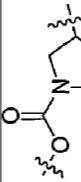
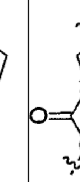
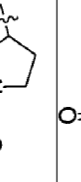
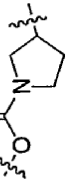
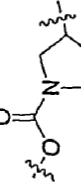
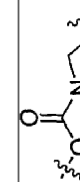
(continuación)

Nº	a	b	Q	Y	Fórmula molecular	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
307	0	2	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-C(O)NH ₂	C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₅	595,37	595,4
308	0	2	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₆ S	659,37	659,4
309	0	2	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-CH ₂ NHS(O) ₂ CH ₃	C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₆ S	659,37	659,4
310	0	2	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-OH	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₅	568,36	568,4
311	0	2	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₆	639,40	639,4
312	0	1	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₆	625,38	625,4
313	0	1	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₆ S	645,35	645,4
314	0	1	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)S(O) ₂ N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₅₁ N ₇ O ₆ S	674,38	674,4
315	0	1	OC(O)N(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-N(CH ₃)C(O)CH ₃	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₅	609,39	609,4
316	1	2	SCH ₂ C(O)	4-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₅ S ₂	646,32	646,2
317	1	2	S(O) ₂ (CH ₂) ₂	4-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₄₈ N ₅ O ₆ S ₂	664,33	664,2
318	1	2	S(O) ₂ CH ₂ C(O)	4-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₇ S ₂	678,31	678,2
319	1	2	S(O) ₂ CH ₂ C(O)	3-C(O)NH ₂	C ₃₁ H ₄₃ N ₅ O ₆ S	614,31	614,2
320	1	2	S(O) ₂	4-CH ₂ NHC(O)OCH ₃	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₆ S	616,33	616,2
321	1	2	S(O) ₂	4-CH ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₁ H ₄₇ N ₅ O ₆ S ₂	650,31	650,2
322	1	2	S(O) ₂	4-OH	C ₂₈ H ₄₀ N ₄ O ₅ S	545,29	545,2
323	1	2	S(O) ₂	4-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₆ S	616,33	616,2
324	1	2	S(O) ₂	3-C(O)NH ₂	C ₂₉ H ₄₁ N ₅ O ₅ S	572,30	572,2
325		2	S(O) ₂	3-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₆ S ₂	636,30	636,2
326	1	1	S(O) ₂	3-N(CH ₃)C(O)CH ₃	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	586,31	586,2

(continuación)

Nº	a	b	Q	Y	Fórmula molecular	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
327	1	1	S(O) ₂	3-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₆ S	602,31	602,2
328	1	2	OC(O)	4-CH ₂ NHC(O)OCH ₃	C ₃₂ H ₄₅ N ₅ O ₆	596,35	596,4
329	1	2	OC(O)	4-CH ₂ NHS(O) ₂ CH ₃	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₆ S	616,33	616,2
330	1	2	OC(O)	4-CH ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₆ S	630,34	630,4
331	1	2	OC(O)	4-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₅ N ₅ O ₆	596,35	596,4
332	1	2	OC(O)	3-C(O)NH ₂	C ₃₀ H ₄₁ N ₅ O ₅	552,33	552,2
333	1	2	OC(O)	3-N(CH ₃)C(O)CH ₃	C ₃₂ H ₄₅ N ₅ O ₅	580,36	580,4
334	1	2	OC(O)	3-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₆ S	616,33	616,2
335	1	1	OC(O)	3-N(CH ₃)C(O)CH ₃	C ₃₁ H ₄₃ N ₅ O ₅	566,34	566,4
336	1	1	OC(O)	3-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₁ H ₄₃ N ₅ O ₆	582,34	582,4
337	1	2	OC(O)	3-CH ₂ OH	C ₃₀ H ₄₂ N ₄ O ₅	539,33	539,4
338	1	2	OC(O)	4-OH	C ₂₉ H ₄₀ N ₄ O ₅	525,30	525,2
339	1	2		4-OH	C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₅ S	614,35	614,2
340	1	2		4-CH ₂ NHS(O) ₂ CH ₃	C ₃₄ H ₅₂ N ₆ O ₆ S ₂	705,36	705,4
341	1	2		3-C(O)NH ₂	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₅ S	641,36	641,4
342	1	1		3-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	OC ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₆ S ₂	691,34	691,2

(continuación)

Nº	a	b	Q	Y	Fórmula molecular	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
343	1	1		3-N(CH ₃)CH ₂ -C(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₅ S	629,36	629,4
344	1	2		4-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₅ H ₅₂ N ₆ O ₆ S	685,38	685,4
345	1	2		4-OH	C ₃₃ H ₄₇ N ₅ O ₅	594,37	594,4
346	1	2		4-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₆ H ₅₂ N ₆ O ₆	665,41	665,4
347	1	2		4-CH ₂ NHS(O) ₂ CH ₃	C ₃₅ H ₅₂ N ₆ O ₆ S	685,38	685,4
348	1	2		4-CH ₂ NHC(O)OCH ₃	C ₃₆ H ₅₂ N ₆ O ₆	665,41	665,4
349	1	1		3-N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃	C ₃₄ H ₅₀ N ₆ O ₆ S	671,37	671,4
350	1	1		3-OC(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₅ H ₅₀ N ₆ O ₆	651,40	651,4

(continuación)

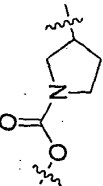
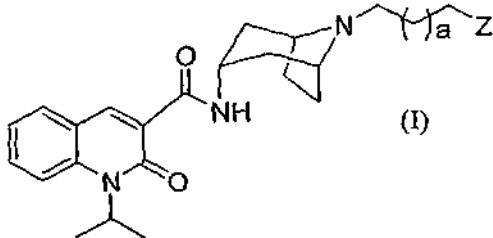
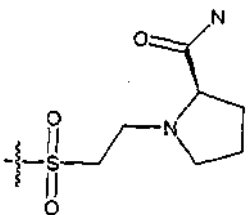
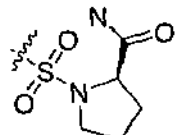
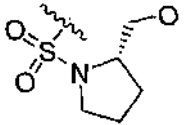
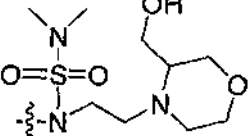
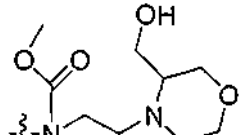
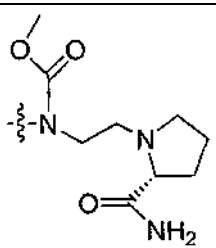
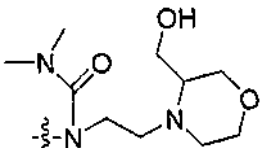
Nº	a	b	Q	Y	Fórmula molecular	Calcdo. [M+H]	Obsdo. [M+H]
351	1	1		3-N(CH ₃)CH ₂ -C(O)N(CH ₃) ₂	C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₅	609,39	609,4

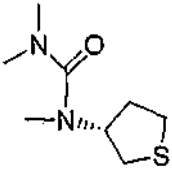
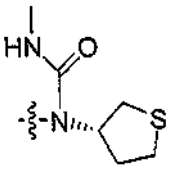
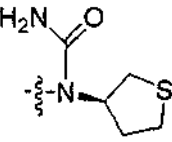
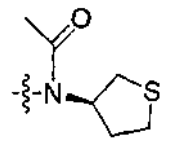
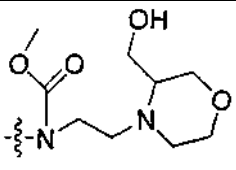
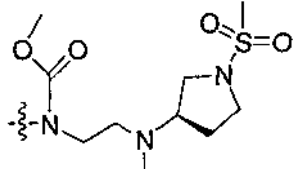
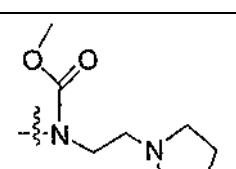
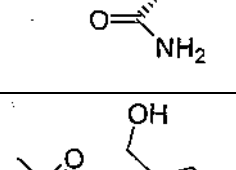
Tabla 3

 (I)					
Nº	a	Z	Fórmula molecular	Calcdo. [M+H]	Obsdo. [M+H]
352	0		C ₂₉ H ₄₁ N ₅ O ₅ S	572,30	572,3
353	1		C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O ₅ S	558,28	558,3
354	0		C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₅ S	531,27	531,2
355	0		C ₃₁ H ₄₈ N ₆ O ₆ S	633,35	633,2
356	0		C ₃₁ H ₄₅ N ₅ O ₆	584,35	584,2
357	0		C ₃₁ H ₄₄ N ₆ O ₅	581,35	581,2
358	0		C ₃₂ H ₄₈ N ₆ O ₅	597,39	597,3

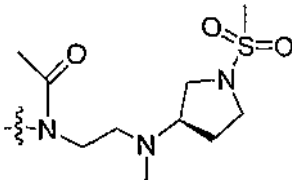
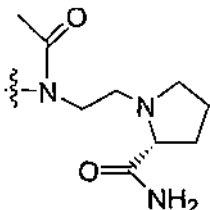
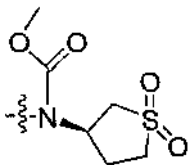
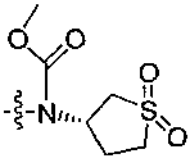
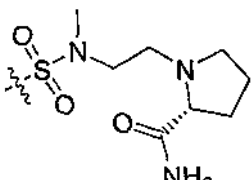
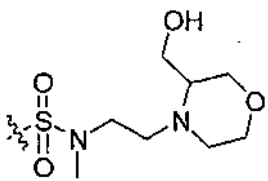
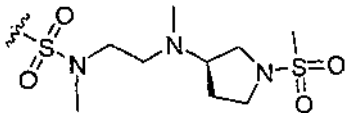
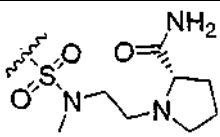
(continuación)

Nº	a	Z	Fórmula molecular	Calcdo. [M+H]	Obsdo. [M+H]
359	0		$C_{32}H_{47}N_7O_4$	594,39	594,3
360	0		$C_{27}H_{38}N_4O_4S_2$	547,25	547,2
361	0		$C_{28}H_{38}N_4O_4S$	527,28	527,2
362	0		$C_{32}H_{39}NsO_3S$	574,29	574,2
363	0		$C_{27}H_{36}N_4O_3S$	497,27	497,2
364	0		$C_{28}H_{39}N_5O_3S$	526,29	526,2
365	0		$C_{28}H_{38}N_4O_3S$	511,28	511,2
366	0		$C_{27}H_{37}N_5O_3S$	512,28	512,2

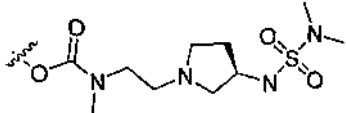
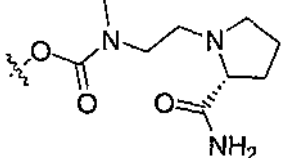
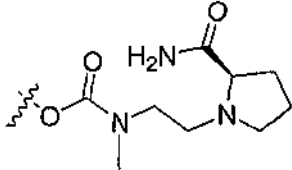
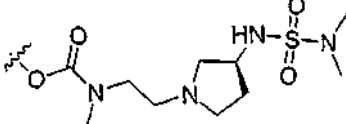
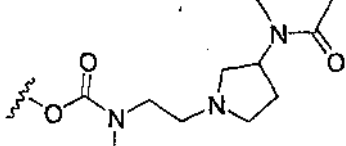
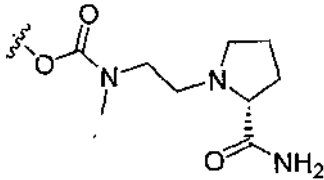
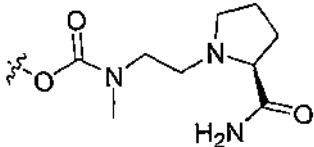
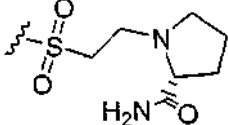
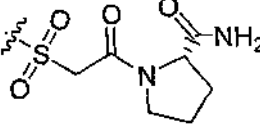
(continuación)

Nº	a	Z	Fórmula molecular	Calcd. [M+H]	Obsdo. [M+H]
367	0		C ₂₉ H ₄₁ N ₅ O ₃ S	540,31	540,2
368	0		C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O ₃ S	526,29	526,2
369	0		C ₂₇ H ₃₇ N ₅ O ₃ S	512,28	512,2
370	0		C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O ₃ S	511,28	511,2
371	1		C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₆	598,37	598,4
372	1		C ₃₃ H ₅₀ N ₆ O ₆ S	659,37	659,4
373	1		C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₅	595,37	595,4
374	1		C ₃₂ H ₄₇ N ₅ O ₅	582,37	582,4

(continuación)

Nº	a	Z	Fórmula molecular	Calcdo. [M+H]	Obsdo. [M+H]
375	1		$C_{33}H_{50}N_6O_5S$	643,37	643,4
376	1		$C_{32}H_{46}N_6O_4$	579,37	579,4
377	0		$C_{28}H_{38}N_4O_6S$	559,27	559,4
378	0		$C_{28}H_{38}N_4O_6S$	559,27	559,4
379	1		$C_{31}H_{46}N_6O_5S$	615,34	615,3
380	1		$C_{31}H_{47}N_5O_6S$	618,34	618,3
381	1		$C_{32}H_{50}N_6O_6S_2$	679,34	679,3
382	1		$C_{31}H_{46}N_6O_5S$	615,34	615,2

(continuación)

Nº	a	Z	Fórmula molecular	Calcdo. [M+H]	Obsdo. [M+H]
383	1		C ₃₃ H ₅₁ N ₇ O ₆ S	674,38	674,4
384	1		C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₅	595,37	595,4
385	1		C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₅	595,37	595,4
386	0		C ₃₂ H ₄₉ N ₇ O ₆ S	660,36	660,4
387	0		C ₃₃ H ₄₈ N ₆ O ₅	609,39	609,4
388	0		C ₃₁ H ₄₄ N ₆ O ₅	581,35	581,4
389	0		C ₃₁ H ₄₄ N ₆ O ₅	581,35	581,4
390	1		C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	586,31	586,2
391	1		C ₃₀ H ₄₁ N ₅ O ₆ S	600,29	600,2

(continuación)

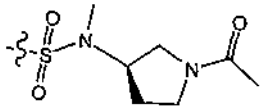
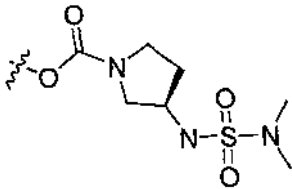
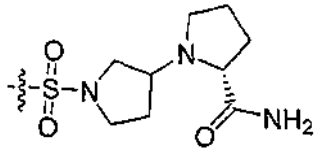
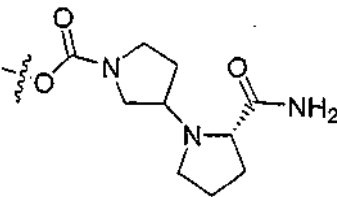
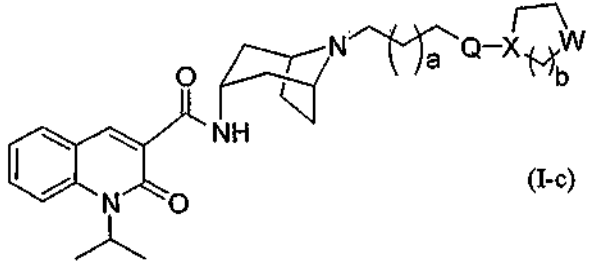
Nº	a	Z	Fórmula molecular	Calcdo. [M+H]	Obsdo. [M+H]
392	1		C ₃₀ H ₄₃ N ₅ O ₅ S	586,31	586,2
393	1		C ₃₀ H ₄₄ N ₆ O ₆ S	617,32	617,2
394	1		C ₃₂ H ₄₆ N ₆ O ₅ S	627,34	627,4
395	1		C ₃₃ H ₄₆ N ₆ O ₅	607,37	607,4

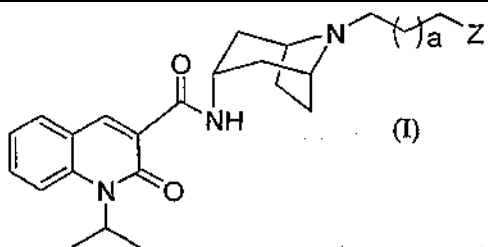
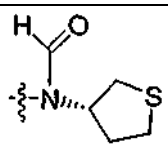
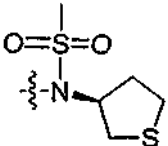
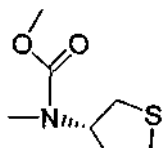
Tabla 4

 (I-c)					
Nº	a	b	X	Q	W
396	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	NH
397	1	2	C	S(O) ₂ N(CH ₃)	NH
398	0	2	C	N{C(O)N(CH ₃) ₂ }	S(O) ₂
399	0	1	C	N{C(O)-piridin-4-il}	S
400	0	2	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	NS(O) ₂ CH ₃
401	0	2	C	N{C(O)CH ₃ }	NC(O)CH ₃
402	0	2	C	N{C(O)H}	NC(O)H
403	0	1	C	N{S(O) ₂ CH ₃ }	NS(O) ₂ CH ₃
404	0	1	C	N{C(O)CH ₃ }	NC(O)CH ₃

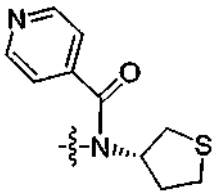
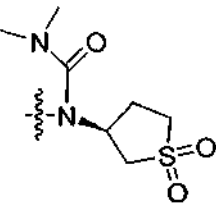
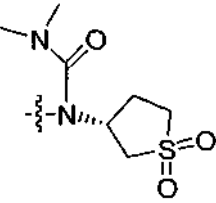
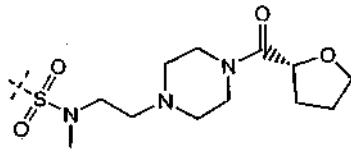
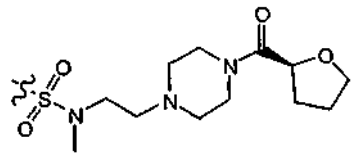
(continuación)

Nº	a	b	X	Q	W
405	0	1	C	$N\{C(O)H\}$	$NC(O)H$
406	1	2	C	$N\{C(O)CH_3\}$	$NC(O)CH_3$
407	1	2	C	$N(C(O)H)$	$NC(O)H$
408	1	1	C	$N\{C(O)CH_3\}$	$NC(O)CH_3$
409	1	1	C	$N\{C(O)H\}$	$NC(O)H$
410	0	2	C	$N\{C(O)N(CH_3)_2\}$	$NC(O)H$
411	1	1	c	$S(O)_2N(CH_3)(CH_2)_2N(CH_3)$	$NS(O)_2CH_3$
412	1	2	N	$SCH_2C(O)$	$NS(O)_2CH_3$
413	1	2	N	$S(O)_2CH_2C(O)$	$NS(O)_2CH_3$
414	1	2	N	$OC(O)$	$N(CH_2)_2OH$
415	1	2	N	$OC(O)$	$S(O)_2$

Tabla 5

 (I)		
Nº	a	Z
416	0	
417	0	
418	0	

(continuación)

Nº	a	Z
419	0	
420	0	
421	0	
422	1	
423	1	

Ejemplo 29: Ensayo de unión de radioligandos sobre los receptores 5-HT_{4(c)} humanos**a. Preparación de membranas 5-HT_{4(c)}**

- 5 Se cultivaron células HEK-293 (renales embrionarias humanas) sometidas a una transfección estable con ADNc del receptor 5-HT_{4(c)} humano (U_{máx} = ~ 6,0 pmol/mg de proteína, tal como se determinó usando un ensayo de unión de radioligandos a membranas con [³H]-GR113808) en frascos T-225 en medio de cultivo Eagle modificado con Dulbecco (DMEM) que contenía 4.500 mg/l de D-glucosa y piridoxina clorhidrato (GIBCO-Invitrogen Corp., Carlsbad CA: Cat. Nº 11965) suplementado con 10 % de suero bovino fetal al 10 % (FBS) (GIBCO-Invitrogen Corp.: Nº de cat. 10437),
- 10 L-glutamina 2 mM y (100 unidades) penicilina (100 µg) estreptomycin / ml (GIBCO-Invitrogen Corp.: cat. Nº 15140) en un incubador con CO₂ al 5 % a 37 °C. Las células se cultivaron a presión de selección continua mediante la adición de 800 µg/ml de genética (GIBCO-Invitrogen Corp.: cat nº 10131) al medio.

- La células se cultivaron hasta aproximadamente un 60 a 80 % de confluencia (< 35 pases de subcultivo). 20-22 horas antes de la recolección, las células se lavaron dos veces y se alimentaron con DMEM sin suero. Todas las etapas de
- 15 preparación de las membranas se realizaron en hielo. La monocapa celular se elevó suavemente mediante agitación mecánica y trituración con una pipeta de 25 ml. Las células se recogieron mediante centrifugación a 1.000 rpm (5 minutos).

Para la preparación de las membranas, se resuspendieron gránulos celulares en ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico (HEPES) 50 mM helado, a un pH de 7,4 (tampón para preparación de membranas) (40

ml/rendimiento celular total a partir de 30-40 frascos T225) y se homogeneizaron usando un disruptor ultrabiónico (ajustado a $19,2 \times 10$ s) en hielo. Los homogeneizados resultantes se centrifugaron a 1.200 g durante 5 minutos a 4 °C. Se descartó el sedimento y se centrifugó el sobrenadante a 40.000 g (20 minutos). El sedimento se lavó una vez mediante resuspensión con tampón de preparación de membranas y centrifugación a 40.000 g (20 min). El sedimento final se resuspendió en HEPES 50 mM a pH 7,4 (tampón de ensayo) (equivalente 1 matraz T225 / 1 ml). La concentración de proteína de la suspensión de membranas se determinó por el procedimiento de Bradford (Bradford, 1976). Las membranas se almacenaron congeladas en alícuotas -80 °C.

b. Ensayos de unión de radioligando

Los ensayos de unión de radioligandos se realizaron en placas de ensayo de polipropileno con 96 pocillos de 1,1 ml de profundidad (Axygen) en un volumen de ensayo total de 400 µl que contenían 2 µg de proteínas de membrana en HEPES 50 mM a un pH de 7,4, que contenían seroalbúmina bovina (BSA) al 0,025 %. Los estudios de saturación de la unión para la determinación de los valores de K_d de los radioligandos se realizaron usando [3 H]-GR113808 (Amersham Inc., Bucks, UK: N° cat. TRK944; actividad específica ~82 Ci/mmol) a 8-12 concentraciones distintas comprendidas entre 0,001 nM y 5,0 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores de pK_i de los compuestos se realizaron con [3 H]-GR113808 a 0,15 nM y once concentraciones distintas del compuesto comprendidas entre 10 pM y 100 µM.

Los compuestos de ensayo se recibieron como soluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron hasta 400 µM en HEPES 50 mM a un pH de 7,4 y a 25 °C, conteniendo BSA al 0,1 %, y a continuación se realizaron diluciones en serie (1:5) en el mismo tampón. La unión inespecífica se determinó en presencia de GR113808 1 µM sin marcar. Los ensayos se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente y a continuación se finalizaron las reacciones de unión mediante filtración rápida en placas filtrantes de fibra de vidrio GF/B de 96 pocillos (Packard BioScience Co., Meriden, CT) empapadas previamente en polietilénimina al 0,3 %. Las placas filtrantes se lavaron tres veces con tampón de filtración (HEPES 50 mM helado, pH de 7,4) para eliminar la radiactividad no unida. Las placas se secaron, se añadieron 35 µl del fluido líquido de centelleo Microscint-20 (Packard BioScience Co., Meriden, CT) a cada pocillo y se procedió al recuento de las placas en un contador de centelleo de líquidos Packard Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT).

Los datos de unión se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el paquete de software GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando el modelo competitivo de 3 parámetros para un lugar de fijación. El VALOR INFERIOR (mínimo de la curva) se fijó en el valor para la unión inespecífica, tal como se determinó en presencia de GR113808 1 µM. Los valores K_i para los compuestos de ensayo se calcularon, en Prism, a partir de los valores de CI_{50} con un mejor ajuste, y el valor K_d de los radioligandos, usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng & Prusoff, Biochemical Pharmacology, 1973, 22, 3099-108): $K_i = CI_{50} / (1 + [L]/K_d)$ en la que $[L]$ = concentración de [3 H]-GR113808. Los resultados se expresaron como el logaritmo decimal negativo de los valores de K_i , pK_i .

Los compuestos de ensayo que tienen un valor de pK_i superior en este ensayo disponen de una mayor afinidad de unión por el receptor 5-HT₄. Los compuestos de la invención que se analizaron en este ensayo tenían un valor de pK_i comprendido entre aproximadamente 6,3 y aproximadamente 9,0, habitualmente comprendido entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 8,5.

Ejemplo 30: Ensayo de unión de radioligandos sobre los receptores 5-HT_{3A} humanos: Determinación de la selectividad del subtipo de receptor

a. Preparación de membranas 5-HT_{1A}

Se obtuvieron células HEK-293 (renales embrionarias humanas) sometidas a una transfección estable con ADNc del receptor 5-HT_{3A} humano del Dr. Michael Brüss (Universidad de Bonn, Alemania) ($U_{máx}$ = ~ 9,0 pmol/mg de proteína, tal como se determinó usando un ensayo de unión de radioligandos a membranas con [3 H]-GR65630). Las células o fábricas celulares se cultivaron en frascos T-225 en un medio de cultivo Eagle modificado con Dulbecco (DMEM) (GIBCO-Invitrogen Corp., Carlsbad CA: N° cat. 11965) y 50 % de F12 de Ham (GIBCO-Invitrogen Corp.: N° cat. 11765) suplementado con 10 % de suero bovino fetal (FBS) inactivado con calor (Hyclone, Logan, UT: N° de cat. SH30070.03) y (50 unidades) penicilina - (50 µg) estreptomycin / ml (GIBCO-Invitrogen Corp.: N° de cat. 15140) en un incubador humidificado con 5 % CO₂, a 37 °C.

Las células se cultivaron hasta aproximadamente un 70 a 80 % de confluencia (< 35 pases de subcultivo). Todas las etapas de preparación de las membranas se realizaron en hielo. Para recoger las células, se aspiró el medio y se aclararon las células con solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (dPBS) co sin Ca²⁺, Mg²⁺. La monocapa celular se elevó suavemente mediante agitación mecánica. Las células se recogieron mediante centrifugación a 1.000 rpm (5 minutos). Las etapas posteriores de la preparación de membranas siguieron el protocolo descrito anteriormente para el caso de las membranas que expresan los receptores 5-HT_{4(c)}.

b. Ensayos de unión de radioligando

Los ensayos de unión de radioligandos se realizaron en placas de ensayo de polipropileno con 96 pocillos de 1,1 ml de profundidad en un volumen de ensayo total de 200 µl que contenían 1,5 -2 µg de proteínas de membrana en HEPES

50 mM a un pH de 7,4, que contenían tampón de ensayo con BSA al 0,025 %. Los estudios de saturación de la unión para la determinación de los valores de K_d de los radioligandos se realizaron usando [3 H]-GR65630 (PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA: N° cat. NET1011, actividad específica ~85 Ci/mmol) a doce concentraciones distintas comprendidas entre 0,005 nM y 20 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores de pK_i de los compuestos se realizaron con [3 H]-GR65630 a 0,50 nM y once concentraciones distintas del compuesto comprendidas entre 10 pM y 100 μ M. Los compuestos se recibieron como soluciones madre 10 mM en DMSO (véase la sección 3.1) y se diluyeron hasta 400 μ M en HEPES 50 mM a un pH de 7,4 y a 25 °C, conteniendo BSA al 0,1 %, y a continuación se realizaron diluciones en serie (1:5) en el mismo tampón. La unión inespecífica se determinó en presencia de MDL72222 10 μ M sin marcar. Los ensayos se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente, a continuación se finalizaron las reacciones de unión mediante filtración rápida en placas filtrantes de fibra de vidrio GF/B de 96 pocillos (Packard BioScience Co., Meriden, CT) empapadas previamente en polietileno al 0,3 %. Las placas filtrantes se lavaron tres veces con tampón de filtración (HEPES 50 mM helado, pH de 7,4) para eliminar la radiactividad no unida. Las placas se secaron, se añadieron 35 μ l del fluido líquido de centelleo Microscint-20 (Packard BioScience Co., Meriden, CT) a cada pocillo y se procedió al recuento de las placas en un contador de centelleo de líquidos Packard Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT).

Los datos de unión se analizaron mediante el procedimiento de regresión no lineal descrito anteriormente para determinar los valores de K_i . El VALOR INFERIOR (mínimo de la curva) se fijó en el valor para la unión inespecífica, tal como se determinó en presencia de MDL72222. 10 μ M. La cantidad [L] de la ecuación de Cheng-Prusoff se definió como la concentración de [3 H]-GR65630.

La selectividad por el subtipo de receptor 5-HT₄ con respecto al subtipo de receptor 5-HT₃ se calculó como la relación K_i (5-HT_{3A}) / K_i (5-HT_(c)). Los compuestos de la invención que se analizaron en este ensayo tenían una selectividad por subtipo de receptor 5-HT₄/5-HT₃ entre aproximadamente 10 y aproximadamente 95.000, habitualmente comprendido entre aproximadamente 100 y aproximadamente 4000.

Ejemplo 31: Análisis en placas flash de acumulación de AMPc de células enteras con células HEK-293 que expresan los receptores 5-HT_{4(c)} humanos

En este ensayo, se determinó la potencia funcional de un compuesto de ensayo midiendo la cantidad de AMP cíclico producido cuando las células HEK-293 que expresan los receptores 5-HT₄ se pusieron en contacto con distintas concentraciones del compuesto de ensayo.

a. Cultivo celular

Se prepararon células HEK-293 (renales embrionarias humanas) sometidas a una transfección estable con ADNc del receptor 5-HT_{4(c)} humano clonado que expresaban el receptor con dos densidades distintas: (1) a una densidad de aproximadamente 0,5 - 0,6 pmol/mg de proteínas, tal como se determinó usando un ensayo de unión de radioligandos a membranas con [3 H]-GR113808, y (2) a una densidad aproximadamente de 6,0 pmol/mg de proteínas. Las células se cultivaron en frascos T-225 con medio de cultivo Tagle modificado con Dulbecco (DMEM) que contenía 4.500 mg/l de D-glucosa (GIBCO-Invitrogen Corp.: Cat. N° 11965) suplementado con 10 % de suero bovino fetal al 10 % (FBS) (GIBCO-Invitrogen Corp.: N° de cat. 10437) y (100 unidades) penicilina - (100 μ g) estreptomycin / ml (GIBCO-Invitrogen Corp.: cat. N° 15140) en un incubador con CO₂ al 5 % a 37 °C. Las células se cultivaron a presión de selección continua mediante la adición de 800 μ g/ml de geneticina (800 μ g/ml: GIBCO-Invitrogen Corp.: cat n° 10131) al medio.

b. Preparación celular

Las células se cultivaron hasta aproximadamente un 60 a 80 % de confluencia. De veinte a veintidós horas antes del cultivo, las células se lavaron dos veces y se alimentaron con DMEM sin suero que contenía 4.500 mg/l de D-glucosa (GIBCO-Invitrogen Corp.: N° de cat. 11965). Para recoger las células, se aspiró el medio y se añadieron 10 ml de Versene (GIBCO-Invitrogen Corp.: N° de cat. 15040) a cada frasco T-225. Las células se incubaron durante 5 minutos a TA y a continuación se desprendieron del frasco mediante agitación mecánica. La suspensión celular se transfirió a un tubo de centrifugación que contenía un volumen equivalente de dPBS calentado previamente (37 °C) y se centrifugó durante 5 minutos a 1000 rpm. Se descartó el sobrenadante y se resuspendió el sedimento en tampón de estimulación calentado previamente (37 °C) (equivalente de 10 ml por cada 2 a 3 frascos T-225). Este tiempo se indicó y se marcó como tiempo cero. Las células se contaron con un contador Coulter (recuento superior a 8 mm, el rendimiento del frasco fue 1-2 x 10⁷ células/frasco). Las células se resuspendieron a una concentración de 5 x 10⁵ células/ml en solución tampón de estimulación calentada previamente (37 °C) (tal como se proporciona en el kit de la placa flash) y se procedió a la preincubación a 37 °C durante 10 minutos.

Se realizaron ensayos con AMPc en un formato de radioinmunoensayo usando el sistema Flashplate Adenylyl Cyclase Activation Assay System ("sistema de ensayo de activación de la adenilato ciclasa en placas flash") con ¹²⁵I-AMPc (SMP004B, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Las células se cultivaron y se prepararon tal como se ha descrito anteriormente. Las concentraciones finales en el ensayo fueron de 25 x 10³ células/pocillo y el volumen final del ensayo fue de 100 μ l. Los compuestos de ensayo se

recibieron como soluciones madre 10 mM en DMSO, se diluyeron hasta 400 μ M en HEPES 50 mM a un pH de 7,4 y a 25 °C, conteniendo BSA al 0,1 %, y a continuación se realizaron diluciones en serie (1:5) en el mismo tampón. Se realizaron ensayos de acumulación del AMP cíclico con 11 concentraciones distintas del compuesto comprendidas entre 10 pM y 100 μ M (concentraciones finales del ensayo). En cada placa se incluyó una curva de concentración de 5-HT-respuesta (10 pM a 100 μ M). Las células se incubaron con agitación a 37 °C durante 15 minutos y se finalizó la reacción mediante la adición a cada pocillo de 100 μ l de solución tampón helada (tal como se proporciona en el kit de placas flash). Las placas se sellaron y se incubaron a 4 °C durante la noche. La radiactividad de la unión se cuantificó mediante espectroscopia de proximidad por centelleo usando el Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT).

La cantidad de AMPc producido por ml de reacción se extrapoló a partir de la curva estándar del AMPc, según las instrucciones proporcionadas por el fabricante en el manual del usuario. Los datos se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el paquete de software GraphPad Prism usando el modelo de dosis-respuesta sigmoidal de 3 parámetros (pendiente limitada a la unidad). Los datos de la potencia se indican como valores de pCE₅₀, el logaritmo decimal negativo del valor de CE₅₀, siendo CE₅₀ la concentración efectiva para una respuesta máxima del 50 %.

Los compuestos de ensayo que tienen un valor de pCE₅₀ superior en este ensayo disponen de una mayor potencia de agonismo por el receptor 5-HT₄. Los compuestos de la invención que se analizaron en este ensayo, por ejemplo, de la línea celular (1) que tiene una densidad de aproximadamente 0,5 - 0,6 pmol/mg de proteínas, presentaron un valor pCE₅₀ que varía de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,5, habitualmente comprendida entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 8,5.

Ejemplo 32: Ensayo *in vitro* de fijación del voltaje de la inhibición de la corriente de iones potasio en células enteras que expresan el canal cardíaco de potasio hERG

Las células CHO-K1 sometidas a transfección estable con ADNc de hERG se obtuvieron de Gail Robertson en la Universidad de Wisconsin. Las células se mantuvieron en almacenamiento criogénico hasta que se necesitaron. Las células se expandieron y se pasaron en un medio de cultivo Tagle modificado de Dulbecco/F12 suplementado con 10 % de suero bovino fetal al 10 % y 200 μ g/ml de geneticina. Las células se sembraron en cubreobjetos de cristal recubiertos con poli-D-lisina (100 μ g/ml), en placas de 35 mm² (que contenían 2 ml de medio) con una densidad que permitía seleccionar las células aisladas con respecto al ensayo de fijación del voltaje con células enteras. Las placas se mantuvieron en un ambiente húmedo con CO₂ al 5 % a 37 °C.

La solución extracelular se preparó por lo menos cada 7 días y se almacenó a 4 °C cuando no se utilizaba. La solución extracelular contenía (mM) : NaCl (137), KCl (4), CaCl₂ (1,8), MgCl₂ (1), Glucosa (10), 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico (HEPES) (10), pH 7,4 con NaOH. La solución extracelular, con o sin el compuesto de ensayo, se almacenó en recipientes, desde donde se hizo circular hacia la cámara de registro a aproximadamente 0,5 ml/min.

La solución intracelular se preparó, se alicuotó y se almacenó a -20 °C hasta el día de su utilización. La solución intracelular contenía (mM) : KCl (130), MgCl₂ (1), etilenglicol-bis (â-aminoetiléter) sal del ácido N, N, N', N'- tetraacético (EGTA) (5), MgATP (5), ácido 4- (2-hidroxietil) -1-piperazinetanosulfónico (HEPES) (10), a un pH de 7,2 con KOH. Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente (20 -22 °C).

Los cubreobjetos en los que se sembraron las células se transfirieron a una cámara de registro y se perfundieron de un modo continuo. Se realizaron cierres de gigaohmios entre la célula y el electrodo de conexión. Una vez se hubo establecido una conexión estable, se inició el registro en el modo de fijación del voltaje, con el potencial de mantenimiento inicial a -80 mV. Una vez se ha establecido una conexión estable para las células enteras, se expusieron las células al compuesto de ensayo. El protocolo estándar para la fijación del voltaje fue: incremento desde el potencial de mantenimiento de -80 mV hasta +20 mV durante 4,8 segundos, repolarizar hasta -50 mV durante 5 segundos y a continuación volver al potencial de mantenimiento original (-80 mV). Este protocolo de voltaje se ejecutó una vez cada 15 segundos (0,067 Hz). Se determinaron las amplitudes de la corriente de pico durante la fase de repolarización usando el software pClamp. Los compuestos de ensayo a una concentración de 3 μ M se perfundieron sobre las células durante 5 minutos, seguido de un período de lavado de 5 minutos sin el compuesto. Por último, se añadió un control positivo (cisaprida, 20 nM) al perfundido para analizar la función de la célula. La etapa de -80 mV hasta +20 mV activa el canal hERG, lo que da como resultado un flujo de salida. La etapa de vuelta a -50 mV tiene como resultado una corriente de cola hacia el exterior a medida que el canal se recupera de la inactivación y se desactiva.

Se determinaron las amplitudes de la corriente de pico durante la fase de repolarización usando el software pCLAMP. Los datos de control y del artículo de ensayo se exportaron a Origin® (OriginLab Corp., Northampton MA), donde las amplitudes de las corrientes individuales se normalizaron según la amplitud de corriente inicial sin el compuesto. Se calcularon las medias y errores típicos de la corriente normalizada para cada caso y se realizó el gráfico correspondiente con respecto al transcurso del tiempo durante el experimento.

Se realizaron las comparaciones entre la inhibición de la corriente de K⁺ observada tras cinco minutos de exposición tanto al artículo de ensayo como al control (habitualmente DMSO al 0,3 %). Se realizaron comparaciones estadísticas entre los grupos experimentales usando una prueba t para datos independientes con dos poblaciones (Microcal Origin

v. 6.0). Las diferencias se consideraron significativas a $p < 0,05$.

Cuanto menor era el porcentaje de inhibición de la corriente de los iones de potasio en este ensayo, menor era el potencial de los compuestos de ensayo para cambiar el patrón de repolarización cardíaca cuando se utilizan como agentes terapéuticos. Los compuestos de la invención que se analizaron en este ensayo a una concentración de 3 μM presentaron una inhibición de la corriente de iones de potasio inferior al 20 %, habitualmente inferior a aproximadamente 20 %. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 17, cuando se analizaron en este ensayo, exhibieron una inhibición de la corriente de iones de potasio inferior a aproximadamente 15 %.

Ejemplo 33: Estudio farmacocinético en ratas

Se prepararon formulaciones en solución acuosa de los compuestos de ensayo en ácido láctico al 0,1 % a un pH de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6. Se administró a ratas Sprague-Dawley (cepa CD, Charles River Laboratories, Wilmington, MA) macho los compuestos de ensayo por vía intravenosa (i.v.) con una dosificación de 2,5 mg/kg o mediante sonda oral (v.o.) con una dosis de 5 mg/kg. El volumen de la dosificación fue de 1 ml/kg en el caso de la administración i.v. y de 2 ml/kg en el caso de la administración v.o. Se tomaron muestras de sangre sucesivas de los animales antes de la dosis y a los 2 (i.v. únicamente), 5, 15 y 30 minutos, y a 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis. Las concentraciones de los compuestos de ensayo en el plasma sanguíneo se determinaron mediante análisis por cromatografía líquida - espectrometría de masas (CL-EM/EM) (MDS SCIEX, API 4000, Applied Biosystems, Foster City, CA) con un límite inferior de cuantificación de 1 ng/ml.

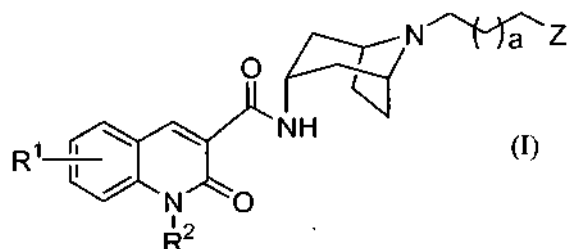
Los parámetros farmacocinéticos estándar se valoraron mediante análisis no compartimental (Modelo 201 en el caso de la administración i.v. y Modelo 200 en el caso de la administración v.o.) usando WinNonlin (versión 4.0.1, Pharsight, Mountain View, CA). El máximo de la curva de la concentración del compuesto de ensayo en plasma sanguíneo frente al tiempo se indica como $C_{\text{máx}}$. El área bajo la curva de la concentración frente al tiempo desde el momento de administración de la dosis hasta la última concentración determinable (AUC (0-t)) se calculó mediante la regla trapezoidal lineal. La biodisponibilidad oral ($F(\%)$), es decir, la proporción de la dosificación normalizada de la AUC (0-t) para la administración v.o. con respecto a la AUC (0-t) para la administración i.v., se calculó como:

$$F(\%) = \text{AUC}_{\text{v.o.}} / \text{AUC}_{\text{i.v.}} \times \text{Dosis}_{\text{i.v.}} / \text{Dosis}_{\text{v.o.}} \times 100\%$$

Los compuestos de ensayo que exhiben valores superiores de los parámetros $C_{\text{máx}}$, AUC(0-t) y $F(\%)$ en este ensayo se espera que presenten una biodisponibilidad superior cuando se administren por vía oral. Los compuestos de la invención que se analizaron en este ensayo presentaron normalmente unos valores de $C_{\text{máx}}$ que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,2 $\mu\text{g/ml}$, más habitualmente que varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 $\mu\text{g/ml}$, y unos valores de AUC (0-t) que habitualmente varían de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 1,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, más habitualmente que varían de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. A título de ejemplo, el compuesto del ejemplo 17, cuando se analizó en este ensayo, presentó un valor de $C_{\text{máx}}$ de 0,06 $\mu\text{g/ml}$, un valor AUC (0-t) de 0,45 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y una biodisponibilidad oral ($F(\%)$) en el modelo de rata de aproximadamente 20 %.

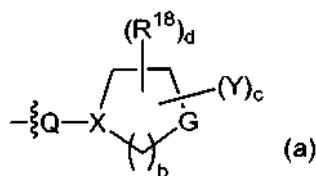
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

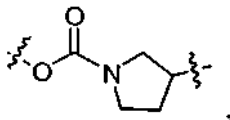


en la que

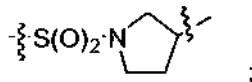
- 5 R^1 es hidrógeno, halo, hidroxi o alquilo C_{1-4} ;
 R^2 es alquilo C_{3-4} , o cicloalquilo C_{3-6} ;
 a es 0 o 1;
 Z es un resto de la fórmula (a):



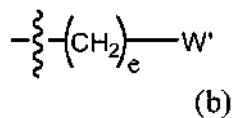
- 10 en la que:
 b es 1, 2 o 3;
 d es 0 o 1;
 X es carbono y Q se selecciona de $-A-$, $-A(CH_2)_2N(R^4)-$, y $-S(O)_2(CH_2)_2N(R^4)-$;
o X es nitrógeno y Q se selecciona de $-S(O)_2CH_2C(O)-$, $-SCH_2C(O)-$, $-OC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2(CH_2)_2-$, $-A(CH_2)_2-$,



- 15 y



- 20 G es W y c es 0, en la que W se selecciona de $-N\{C(O)R^9\}-$, $-N\{S(O)_2R^{10}\}-$, $-N\{C(O)OR^{12}\}-$, $-N\{C(O)NR^{13}R^{14}\}-$, $-N\{S(O)_2NR^{13}R^{14}\}-$, $-N\{R^{16}\}-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, y $-S-$; con la condición de que cuando G es W , c es 0 y b es 1, X es carbono; o G es carbono, c es 1 e Y es un resto de fórmula (b):



en la que:

- e es 0 o 1;
 W' se selecciona de $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$, $-S(R^{11})(O)_2$, $-N(R^8)C(O)OR^{12}$, $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$, $-N(R^8)S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OR^{15}$, y $-N(R^8)R^{16}$; con la condición de que cuando X es nitrógeno, e es 0 y W' está unido a un carbono unido a X , W' es $-C(O)NR^{13}R^{14}$ o $-C(O)OR^{12}$;
 A se selecciona de $-S(O)_2CH_2C(O)N(R^3)-$, $-N\{C(O)R^5\}-$, $-N\{C(O)NR^{6a}R^{6b}\}-$, $-N\{S(O)_2alquilo\ C_{1-3}\}-$, $-N\{S(O)_2NR^{6a}R^{6b}\}-$, $-S(O)_2N(R^{7a})-$, y $-OC(O)N(R^{7b})-$;
 R^3 y R^4 son independientemente alquilo C_{1-4} ;
30 R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{4-6} o pirimidin-4-ilo;
 R^{6a} y R^{6b} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo C_{5-6} o alquilo C_{1-4} , en la que alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-3} o ciano;
 R^{7a} y R^{7b} son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^9 es hidrógeno, furanilo, tetrahydrofuranilo, piridinilo o alquilo C_{1-4} ;

R^{10} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $S(O)_2$ alquilo C_{1-3} o con de 1 a 3 halo;

R^{11} es $-NR^{13}R^{14}$ o alquilo C_{1-4} ;

5 R^{12} es alquilo C_{1-4} ;

R^{13} , R^{14} y R^{15} son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{16} es $-(CH_2)_r-R^{17}$, en el que r es 0, 1, 2 o 3;

10 R^{17} es hidrógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-CF_3$, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, tetrahydrofuranilo, $-N(R^8)C(O)OR^{12}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-N(R^8)S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$, o 2-oxoimidazolidin-1-ilo, en el que el alcoxi C_{1-3} está opcionalmente sustituido con hidroxilo; con la condición de que cuando r es 0, R^{17} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} y piridinilo; y cuando r es 1, R^{17} es hidrógeno o R^{17} forma un enlace carbono-carbono con el átomo de carbono- $(CH_2)_r$;

R^{18} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con hidroxilo; o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno o halo, R^2 es alquilo C_{3-4} y d es 0.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:

X es carbono y Q es -A-;

o X es nitrógeno y Q se selecciona de $-OC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2(CH_2)_2-$ y $-A(CH_2)_2-$.

20

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

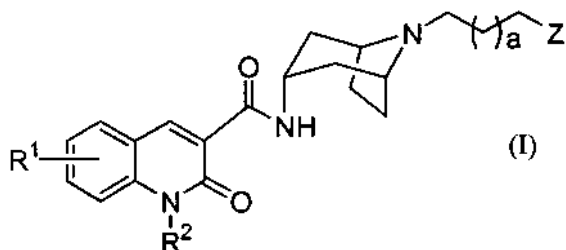
X es carbono y Q se selecciona de $-N\{C(O)R^5\}-$, $-N\{C(O)NR^{6a}R^{6b}\}-$, $-N\{S(O)_2\text{alquilo } C_{1-3}\}-$, y $-S(O)_2N(R^{7a})-$; o X es nitrógeno y Q se selecciona de $-OC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2(CH_2)_2-$, $-S(O)_2N(R^{7a})(CH_2)_2-$, $-N\{C(O)R^5\}(CH_2)_2-$, y $-N\{S(O)_2\text{alquilo } C_{1-3}\}(CH_2)_2-$.

25 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

G es W y c es 0, en el que W se selecciona de $-N\{C(O)R^9\}-$, $-N\{S(O)_2R^{10}\}-$, $-N\{C(O)NR^{13}R^{14}\}-$, $-N\{R^{16}\}-$, y $-S(O)_2-$; o G es carbono, c es 1, e Y es un resto de fórmula (b), en el que W' se selecciona de $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$, $-S(R^{11})(O)_2$, $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OR^{15}$, y $-N(R^8)R^{16}$.

30 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que G es W y c es 0.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I):



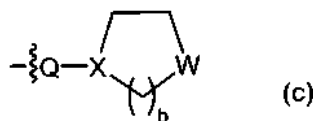
en la que:

R^1 es hidrógeno halo, o alquilo C_{1-4} ;

35 R^2 es alquilo C_{3-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;

a es 0 o 1;

Z es un resto de la fórmula (c):



en la que:

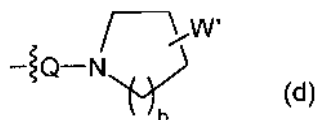
40 X es carbono y Q es -A-;

o X es nitrógeno y Q se selecciona de $-OC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2(CH_2)_2-$ y $-A(CH_2)_2-$;

b es 1, X es carbono, y W es $-S(O)_2-$;

o b es 2, X es carbono o nitrógeno, y W se selecciona de $-S(O)_2-$, $-N\{C(O)R^9\}-$, $-N\{S(O)_2R^{10}\}-$, $-N\{C(O)NR^{13}R^{14}\}-$, y

-N(R¹⁶)-; o Z es un resto de fórmula (d):



en la que:

- Q se selecciona de -OC(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂(CH₂)₂- y -A(CH₂)₂-;
- 5 W 'se selecciona de -N(R⁸)C(O)R⁹-, -N(R⁸)S(O)₂R¹⁰-, -S(R¹¹)(O)₂-, -N(R⁸)C(O)NR¹³R¹⁴-, -OR¹⁵, y -N(R⁸)R¹⁶-, con la condición de que cuando W ' está unido a un átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno del anillo, que W ' es -C(O)NR¹³R¹⁴-, y b es 1 o 2;
- A se selecciona de -S(O)₂CH₂C(O)N(R³)-, -N{C(O)R⁵}-, -N{C(O)NR^{6a}R^{6b}}-, -N{S(O)₂alquilo C₁₋₃}-, -N{S(O)₂NR^{6a}R^{6b}}-, -S(O)₂N(R^{7a})-, y -OC(O)N(R^{7b})-;
- 10 R³ es alquilo C₁₋₄;
- R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃;
- R^{6a} y R^{6b} son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R^{7a} y R^{7b} son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R⁸ es hidrógeno, metilo o etilo;
- 15 R⁹ es tetrahidrofuranilo, metilo o etilo;
- R¹⁰ es metilo o etilo;
- R¹¹ es metilo o etilo;
- R¹³ y R¹⁴ son, de forma independiente, hidrógeno, metilo o etilo;
- R¹⁵ es hidrógeno o metilo;
- 20 R¹⁶ es -(CH₂)_r-R¹⁷, en el que r es 0, 1, o 2; y R¹⁷ se selecciona de hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃; con la condición de que cuando r es 0, R¹⁷ se selecciona de alquilo C₁₋₃; y cuando r es 1, R¹⁷ es ciano o alquilo C₁₋₃; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que Z es un resto de fórmula (c), en la que X es nitrógeno, Q se selecciona de -OC(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂(CH₂)₂-, -S(O)₂N(R^{7a})(CH₂)₂-, -N{C(O)alcoxi C₁₋₃}(CH₂)₂- y -N{S(O)₂alquilo C₁₋₃}(CH₂)₂-.
- 25 9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que Z es un resto de fórmula (c), en la que X es carbono y Q se selecciona de -N{C(O)alcoxi C₁₋₃}-, -N{C(O)NR^{6a}R^{6b}}-, -N{S(O)₂alquilo C₁₋₃}-, y -S(O)₂N(R^{7a})-.
10. El compuesto de la reivindicación 7, en el que Z es un resto de fórmula (d), en la que Q se selecciona de -OC(O)- y -S(O)₂-.
11. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el compuesto se selecciona de:
- 30 {(1S,3R,5R)-8-[3-(4-metanosulfonilpiperazina-1-sulfonil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amidado del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
- {(1S,3R,5R)-8-[3-(3-dimetilaminopirrolidina-1-sulfonil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
- 35 {(1S,3R,5R)-8-[3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-sulfonil]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
- {(1S,3R,5R)-8-[3-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
- {(1S,3R,5R)-8-[2-[metanosulfonil-(1-propilpiperidin-4-il)amino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
- 40 [(1S,3R,5R)-8-(3-{[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metilsulfamoil}propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
- {(1S,3R,5R)-8-[2-[metanosulfonilpiperidin-4-il]metilsulfamoil]propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 3-dihidroquinolina-3-carboxílico;
- 45 [(1S,3R,5R)-8-(3-{[1-(2-cianoetil)piperidin-4-il]metilsulfamoil}propil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
- {(1S,3R,5R)-8-[2-[(1,1-dioxotetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)metanosulfonilamino]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
- 50 {(1S,3R,5R)-8-[2-[1-(1,1-dioxotetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-3,3-dimetilureido]etil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
- Éster metílico de ácido
- (1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-(2-{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}etil)-carbámico;
- 55 {(1S,3R,5R)-8-(2-{[2-(4-dimetilcarbamoilpiperazin-1-il)etil]metanosulfonilamino}etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;

- ((1S,3R,5R)-8-{2-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etanosulfonil]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 [(1S,3R,5R)-8-(2-{2-[4-(tetrahydrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il]etanosulfonil}etil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il] amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 5 ((1S,3R,5R)-8-{2-[2-(4-etanosulfonilpiperazin-1-il)etanosulfonil]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 Éster metílico de ácido
 (1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-4-il)-(2-{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}etil)-carbámico;
 10 ((1S,3R,5R)-8-{2-[1-(1,1-dioxotetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-3-metilureido]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-4, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 Éster metílico del ácido
 (2-{((1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)-amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}etil)-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-carbámico;
 15 Éster metílico de ácido
 [2-((4-dimetilcarbamoilpiperazin-1-il)etil)-(2-{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}-etil)-carbámico;
 Éster metílico de ácido
 [2-((4-acetilpiperazin-1-il)etil)-(2-{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}-etil)-carbámico;
 20 Éster metílico de ácido
 [2-((1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)etil)-(2-{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}etil)-carbámico;
 Éster metílico de ácido
 25 (1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-(3-{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}propil)-carbámico;
 Éster metílico de ácido
 ((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-(2-{(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}etil)-carbámico;
 30 {(1S,3R,5R)-8-[3-(metil-(2-[4-(tetrahydrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il]etil)sulfamoil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 ((1S,3R,5R)-8-{3-[4-(tetrahydrofuran-2-carbonil)piperazin-1-sulfonil]propil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il) amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 35 {(1S,3R,5R)-8-[3-(4-acetilpiperazina-1-sulfonil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il} amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1, 2-dihidroquinolina-3-carboxílico;
 Éster
 3-[(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]propílico de ácido 4-metanosulfonil-piperazin-1-carboxílico;
 40 Éster
 3-[(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-il]propílico de ácido 4-((tetrahydrofuran-2-carbonil)piperazin-1-carboxílico);
 Éster
 45 3-[(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]propílico de ácido 4-acetil-piperazin-1-carboxílico; y
 Éster
 3-[(1S,3R,5R)-3-[(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]propílico de ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico;

y sales y solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

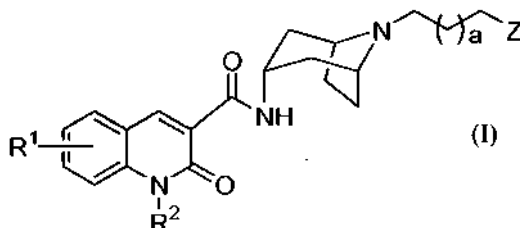
- 50 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en terapia.
 14. El compuesto de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de una afección médica en un mamífero asociada con la actividad del receptor 5-HT₄.
 55 15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que la afección médica es un trastorno de la motilidad reducida del tracto gastrointestinal.
 16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que el trastorno de motilidad reducida es el síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante.
 60 17. El compuesto de la reivindicación 14 en el que la afección médica se selecciona del grupo que consiste en síndrome intestinal irritable (SII), estreñimiento crónico, dispepsia funcional, vaciado gástrico retardado, enfermedad

de reflujo gastroesofágico (ERGE), gastroparesia, gastropatía diabética e idiopática, ileon postoperatorio, seudoobstrucción intestinal y tránsito retardado provocado por fármacos.

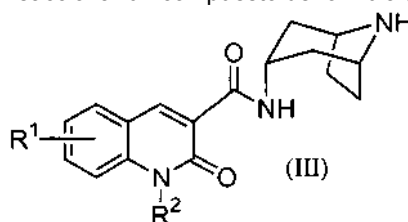
18. El compuesto de la reivindicación 15, en el que el trastorno de motilidad reducida se selecciona del grupo que consiste en estreñimiento crónico, síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante, gastroparesia diabética e idiopática y dispepsia funcional.

19. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección médica en un mamífero asociada con la actividad del receptor 5-HT₄.

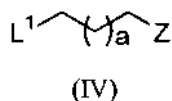
20. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I):



10 en la que R¹, R², a y Z son como se definen en la reivindicación 1; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):

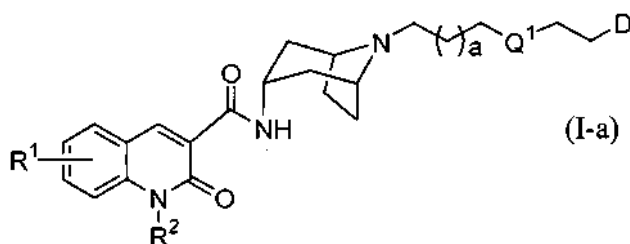


o una sal o estereoisómero del mismo, con un compuesto de fórmula (IV):



15 en la que L¹ es un grupo saliente, para proporcionar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

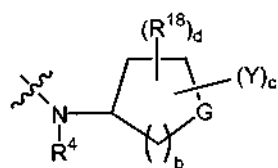
21. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-a):



20 en la que:

Q¹ se selecciona de -S(O)₂-, y -A-; y

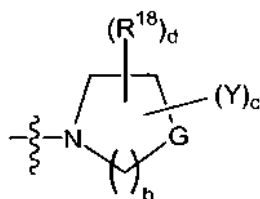
D se selecciona de un resto de fórmula (D1):



(D1)

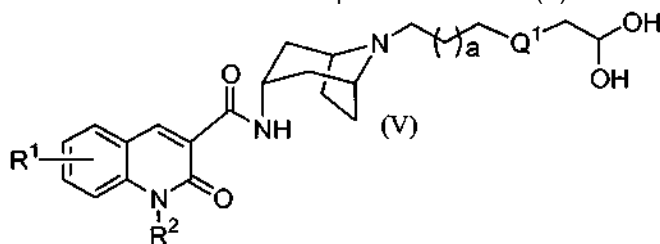
;

y
un resto de fórmula (D2):



(D2)

- 5 en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^{18} , A , Y , G , a , b , c , y d se definen como en la reivindicación 1; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.
comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



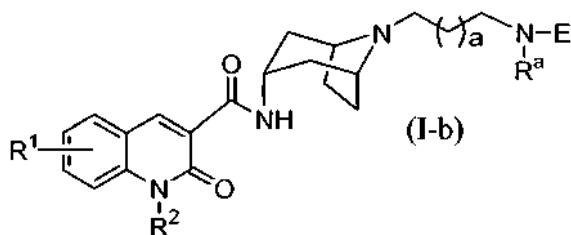
;

con un compuesto de fórmula (VI):



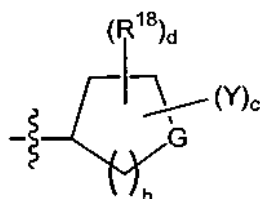
- 10 para proporcionar un compuesto de fórmula (I-a) o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I-b):



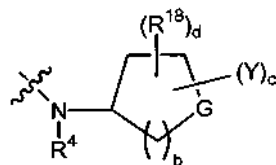
- 15 en la que:

R^a es $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^{6a}R^{6b}$, $-S(O)_2$ alquilo C_{1-3} o $-S(O)_2NR^{6a}R^{6b}$; y
 E se selecciona de un resto de fórmula (E1):



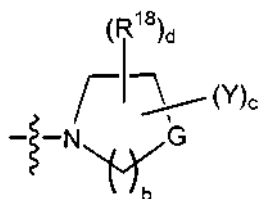
(E1)

y un resto de fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{D}$,
en la que D se selecciona de un resto de fórmula (D1):



(D1)

y un resto de fórmula (D2):

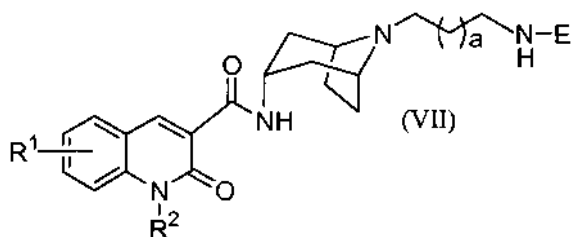


(D2)

;

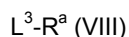
5

en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{18} , Y, G, a, b, c, y d son como se definen en la reivindicación 1; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

10 con un compuesto de fórmula (VIII):



en la que L^3-R^a es alquilisocianato C_{1-4} o L^3 es un grupo saliente, y R^a es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, $-\text{S}(\text{O})_2$ alquilo C_{1-3} o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$;

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

15 23. Un procedimiento *in vitro* de estudio de un sistema o muestra biológico que comprende un receptor 5-HT₄, comprendiendo el procedimiento:

- (a) poner en contacto el sistema o muestra biológico *in vitro* con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11; y
- (b) determinar el efecto causado por el compuesto en el sistema o muestra biológico.