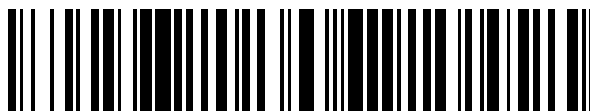


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 628**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 471/12 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2009 E 09818647 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2507225**

54 Título: **Compuestos de L-dihidro-2-oxoquinolina como ligandos del receptor de 5-HT4**

30 Prioridad:

14.09.2009 IN CH22242009

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

28.07.2016

73 Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Serene Chambers Road No. 5 Avenue 7 Banjara
Hills
Hyderabad 500034, IN**

72 Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;
MOHAMMED, ABDUL, RASHEED;
AHMAD, ISHTIYAQUE;
JAYARAJAN, PRADEEP;
KANDIKERE, NAGARAJ, VISHWOTTAM;
SHINDE, ANIL, KARBHARI;
KAMBHAMPATI, RAMA, SASTRI;
BHYRAPUNENI, GOPINADH;
RAVULA, JYOTHSNA;
PATNALA, SRIRAMACHANDRA, MURTHY y
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 578 628 T3

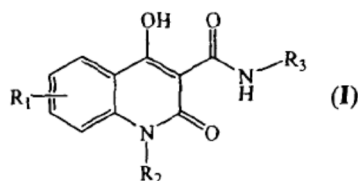
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 L-dihidro-2-oxoquinolina como ligandos del receptor de 5-HT₄

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con novedosos compuestos de 1,2-dihidro-2-oxoquinolina de la fórmula (I), y sus tautómeros, estereoisómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones que los contienen.



- 10 La presente invención también se relaciona con un proceso para la preparación de dichos novedosos compuestos anteriores, y sus tautómeros, estereoisómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones que los contienen.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento/prevención de diversos trastornos que son mediados por la actividad del receptor de 5-HT₄.

Antecedentes de la invención

- 15 Los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) son un grupo de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) y canales de iones con portales de ligandos (LGICs) encontrados en los sistemas nerviosos central y periférico. La familia del receptor 5-HT está delineado actualmente en siete subclasificaciones principales, 5-HT₁, de la familia (por ejemplo, 5-HT_{1A}), la familia 5-HT₂ (por ejemplo 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}), 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇ y la interacción de la serotonina con estos receptores diferentes está vinculada con una amplia variedad de funciones fisiológicas. Ha habido, por tanto, un interés sustancial en el desarrollo de agentes terapéuticos que se dirigen a subtipos específicos del receptor de 5-HT

- 20 Un novedoso receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT), acoplado positivamente con la adenilato ciclasa fue identificado en neuronas coliculi de embrión de ratón por Dumuis y compañeros de trabajo en 1988 (Dumuis et al., 1988a, b). El receptor fue nombrado tentativamente 5-HT₄ debido a su incapacidad para encajar en la clasificación de Bradley et al. (1986). Desde entonces, el receptor 5-HT₄ ha sido reconocido oficialmente (Humphrey et al., 1993) e identificado en una variedad de tejidos a través de muchas especies (para revisión véase Ford and Clarke, 1993). En particular, la caracterización de los receptores 5-HT₄ y la identificación de agentes farmacéuticos que interactúan con ellos ha sido el foco de la actividad significativa reciente. (Véase, por ejemplo, la revisión por Langlois and Fischmeister, 5-HT₄ Receptor Ligands: Applications and New Prospects J. Med. Chem. 2003, 46, 319-344.)

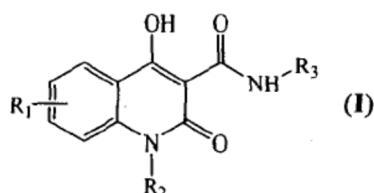
- 30 Se encuentra que los moduladores del receptor 5-HT₄ (por ejemplo, agonistas y antagonistas) son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades tales como enfermedad de reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, y trastornos cardiovasculares tales como fallo cardíaco y arritmia del corazón (Corsi.M et al., Pharmacological analysis of 5-hydroxytryptamine effects on electrically stimulated human isolated urinary bladder, Br.J.Pharmacol. 1991, 104(3), 719-725; Waikar.M.V et al., Evidence for an inhibitory 5-HT₄ receptor in urinary bladder of rhesus and Cynomolgus monkeys, Br.J.Pharmacol. 1994, 111(1), 213-218; Anthony P. D. W. Ford et al., The 5-HT₄ Receptor, Med. Res. Rev. 1993, 13(6), 633-662; Gary W. Gullikson et al., Gastrointestinal motility responses to the S and R enantiomers of zacopride a 5-HT₄ agonist and 5-HT₃ antagonist, Drug Dev. Res. 1992, 26(4), 405-417; Kaumann.A.J et al., A 5-HT₄-like receptor in human right atrium, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1991, 344(2), 150-159).

- 45 Las patentes de los EEUU/publicaciones de patente US5726187, US7419989, US7534889, US20060194842, US20080207690 y US20080269211 divulgaron algunos compuestos del receptor 5-HT₄. En particular, el documento US2006/100236 divulgó derivados de 2-oxoquinolina también útiles para el tratamiento de trastornos mediados por la actividad del receptor 5-HT₄. Aunque se han divulgado algunos moduladores de 5-HT₄, sigue existiendo una necesidad de compuestos que sean útiles para modular 5-HT₄. La búsqueda de los inventores para encontrar novedosos y potentes ligandos como moduladores del receptor 5-HT₄ había dado como resultado el descubrimiento de compuestos de 1,2-dihidro-2-oxoquinolina de la fórmula (I) que demuestran una muy alta afinidad del receptor

5-HT₄. Por lo tanto, es un objeto de esta invención proveer compuestos, que sean útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento/prevenición de una variedad de trastornos o trastornos afectados por el receptor 5-HT₄.

Resumen de la invención

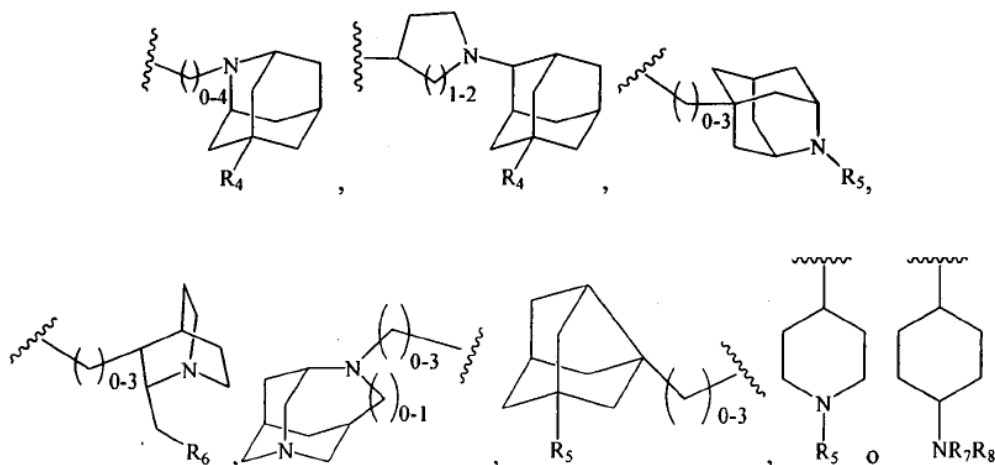
- 5 La presente invención se relaciona con novedosos compuestos ligandos del receptor 5-HT₄ de la fórmula (I), y sus tautómeros, estereoisómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones que los contienen



en donde R₁ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno haloalquilo, haloalcoxi, nitro, amida, amina, ciano, carboxílico, cilcoalquilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterociclilo;

- 10 R₂ representa hidrógeno, alquilo, cilcoalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterociclilo;

R₃ representa



R₄ representa hidrógeno, hidroxilo, amina, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, cilcoalquilo, cicloalcoxi, heteroarilo, heteroaralquilo o heterociclilo;

- 15 R₅ representa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclilo;

R₆ representa heteroarilo;

R₇ y R₈ representan hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclilo;

Opcionalmente R₇ y R₈ junto con el átomo de 'N' pueden formar anillos de 4 a 9 miembros, que incluyen uno o más heteroátomos seleccionados de C, O, N, S

- 20 La presente invención se relaciona con el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I), para la fabricación de un medicamento en el tratamiento/prevenición de diversos trastornos que estén relacionados con los receptores 5-HT₄.

- 25 Específicamente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos tales como la enfermedad de reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo,

emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, y trastornos cardiovasculares tales como fallo cardíaco y arritmia del corazón.

5 En otro aspecto, la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I), y sus tautómeros, estereoisómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en mezcla con al menos un vehículo adecuado, diluyentes, adyuvantes o excipientes.

En otro aspecto, la invención también provee un compuesto radiomarcado de fórmula (I) para uso en el diagnóstico médico o terapia, así como el uso de un compuesto radiomarcado de fórmula (I) para preparar un medicamento útil en el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con los receptores 5-HT₄.

10 En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención en combinación con al menos un ingrediente activo adicional para la fabricación de un medicamento para el tratamiento/prevenición de enfermedades y condiciones mencionadas más arriba.

En todavía otro aspecto, la invención se relaciona con composiciones que comprenden compuestos de fórmula (I).

15 En aún otro aspecto, la invención se relaciona además con el proceso para preparar compuestos de fórmula (I) y sus tautómeros, estereoisómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen aquellos que se especifican a continuación y sus derivados, profármacos, tautómeros, estereoisómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, metabolitos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención no debe considerarse a ellos.

20 clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[1-(Triciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il)pirrolidin-3-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

25 N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

clorhidrato de N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[(1,4-Diazatriciclo[4.3.1.^{1,3,8}]undec-4-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

30 N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isobutil-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-6-cloro-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-6-fluoro-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

35 N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-6-bromo-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-6-amino-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

40 N-[2-(Piridin-3-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[2-(Piridin-2-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-(2-Isopropil-2-azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

45 N-(2-Bencil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

- clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)etil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- clorhidrato de N-(2-Butil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 5 clorhidrato de N-(2-Etil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-ilmetil)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- clorhidrato de N-(1-Butilpiperidin-4-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(1-(Pirrolidin-1-il)triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 10 N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-6-nitro-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- clorhidrato de N-(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 15 clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- clorhidrato de N-[(4-(Morfolin-4-il)ciclohexil)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- clorhidrato de N-(4-(Pirrolidin-1-il)ciclohexil)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 20 N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il)-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[2-(Piridin-2-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 25 N-[2-(Piridin-2-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[2-(Piridin-2-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 30 N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 35 N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopentil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 40 N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

- N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopentil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 5 N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 10 N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 15 N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(2-metilbencil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[1-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)piperidin-4-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[1-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[1-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)piperidin-4-il]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 20 N-[1-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-(1-Fenetilpiperidin-4-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(1-(Pirrolidin-1-il)triciclo[3.3.1.^{0,3,7}]nonan-3-il)-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 25 N-[(1-(Pirrolidin-1-il)triciclo[3.3.1.^{0,3,7}]nonan-3-il)-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(1-(Pirrolidin-1-il)triciclo[3.3.1.^{0,3,7}]nonan-3-il)-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(1-(Pirrolidin-1-il)triciclo[3.3.1.^{0,3,7}]nonan-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 30 N-[(1-(Pirrolidin-1-il)triciclo[3.3.1.^{0,3,7}]nonan-3-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(1-(Pirrolidin-1-il)triciclo[3.3.1.^{0,3,7}]nonan-3-il)-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(1-(Pirrolidin-1-il)triciclo[3.3.1.^{0,3,7}]nonan-3-il)-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 35 N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-5-ilmetil)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-5-ilmetil)-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-5-ilmetil)-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-5-ilmetil)-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 40 N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-5-ilmetil)-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-(2-Etil-2-azatriciclo[3.3.1.^{3,7}]dec-5-ilmetil)-1-ciclopentil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[(5-Metoxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida and

N-[(5-Butoxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida.

5 Descripción detallada de la invención

A menos que se establezca otra cosa, los siguientes términos utilizados en la especificación y reivindicaciones tienen los significados dados a continuación:

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

10 El término "alquilo" significa radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que consiste solamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los ejemplos de grupos "alquilo" incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y similares.

15 El término "alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático ramificado de cadena recta o ramificada que contiene un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Grupos "alquenilo" de ejemplo incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenil(alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

El término "alquinilo" significa radical hidrocarbinilo de cadena recta o ramificada que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que tiene 2 a 10 átomos de carbono. Grupos "alquinilo" incluyen etinilo, propinilo, butinilo y similares.

20 El término "alcoxi" significa un grupo alquilo unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Grupos "alcoxi" de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, iso-propiloxi y similares.

El término "cicloalquilo" significa sistemas de anillo no aromático mono o multicíclicos de 3 a 12 átomos de carbono. Grupos "cicloalquilo" de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares.

25 El término "haloalquilo" significa radicales alquilo de cadena recta o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono. Grupos "haloalquilo" de ejemplo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fluoroetilo, difluoroetilo y similares.

El término "haloalcoxi" significa radicales alcoxi de cadena recta o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono. Grupos "haloalcoxi" de ejemplo incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi y similares.

30 El término "arilo" significa cualquier grupo funcional o sustituyente derivado de un anillo aromático simple. grupos "arilo" de ejemplo incluyen fenilo, naftilo, tiofenilo, indolilo, y similares.

El término "aralquilo" significa radical de anillo aralquilo enlazado directamente a un grupo alquilo.

35 El término "heteroarilo" significa compuestos orgánicos que contienen una estructura de anillo que contiene átomos además de carbono tales como azufre, oxígeno o nitrógeno, como parte del anillo. Estos átomos adicionales se pueden repetir más de una vez en el anillo. Estos anillos pueden ser tanto anillos aromáticos simples como anillos no aromáticos. Grupos "heteroarilo" de ejemplo incluyen piridina, pirimidina, benzotiofeno, furilo, dioxalanilo, pirrolilo, oxazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y similares.

El término "heteroalquilo" significa radical de anillo heteroarilo enlazado directamente a un grupo alquilo.

40 El término "heterociclilo" significa anillos de 3 a 12 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de 1 a 3 heteroátomos; estos átomos adicionales se pueden repetir más de una vez en el anillo. Grupos "heterociclilo" de ejemplo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y similares.

Los siguientes grupos pueden ser sustituidos o no sustituidos, son cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroaralquilo, heteroarilo y heterociclilo. En estos grupos se pueden seleccionar sustituyentes opcionalmente del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, tio, oxo, carboxílico, amina, amida, alquilo, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi.

45 El término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros), isómeros geométricos (cis-trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno de otro (diastereoisómeros).

El término "profármaco" se utiliza para referirse a un compuesto capaz de convertir, ya sea directa o indirectamente, en los compuestos descritos aquí por la acción de enzimas, ácido gástrico y similares bajo condiciones fisiológicas in vivo (por ejemplo, oxidación enzimática, reducción y/o hidrólisis).

5 El término "solvato" se utiliza para describir un complejo molecular entre los compuestos de la presente invención y las moléculas de solvente. Los ejemplos de solvatos incluyen, pero no se limitan a, compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o mezclas de los mismos.

10 El término "hidrato" se puede usar cuando dicho solvente es agua. Se contempla específicamente que en la presente invención una molécula de solvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tales como un hidrato. Adicionalmente, se contempla específicamente que en la presente invención, más de una molécula de solvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un dihidrato. Adicionalmente, se contempla específicamente que en la presente invención menos de una molécula de solvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tales como un hemihidrato. Adicionalmente, los solvatos de la presente invención se contemplan
15 como solvatos de los compuestos de la presente invención que retienen la efectividad biológica de la forma no hidrato de los compuestos.

El término "tautómeros" incluye formas isoméricas fácilmente interconvertibles de un compuesto en equilibrio. El tautomerismo enolceto es un ejemplo.

20 El término "polimorfismo" incluye formas cristalográficas distintas de compuestos con estructuras químicamente idénticas.

El término "metabolito" se refiere a la sustancia producida por el metabolismo.

25 El término "derivado" se refiere a un compuesto obtenido a partir de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), y sus tautómeros, estereoisómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por un proceso químico simple que convierte uno o más grupos funcionales tales como por oxidación, hidrogenación, alquilación, esterificación, halogenación y similares.

Los términos "tratar", "tratar" o "tratamiento" abarcan todos los significados tales como preventivo, profiláctico y paliativo.

30 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación, siendo el mamífero tratado con la misma.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se define como "una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno en particular (ii) atenúa, aminora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular descrito aquí".

35 El término "modulador" se refiere a compuestos, agonistas, antagonistas, ligandos, sustratos y enzimas que afectan directa o indirectamente la regulación de la actividad del receptor.

40 Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. La temperatura ambiente se refiere a 25 – 30° C. IR se tomaron usando KBr y en estado sólido. A menos que se indique otra cosa, todos los espectros de masas se llevaron a cabo utilizando condiciones de ESI. Los espectros de ¹H-RMN fueron registrados a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se utilizó cloroformo deuterado (99.8% D) como solvente. Se utilizó TMS como estándar de referencia interna. Los valores de desplazamiento químico se expresan en partes por millón de valores (δ). Las siguientes abreviaturas se utilizan para la multiplicidad para las señales de RMN: s = singlete, bs = singlete ancho, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = doble doblete, dt = doble triplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete. Cromatografía se refiere a cromatografía de columna realizada usando sílica gel de malla
45 100 –200 y ejecutada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía instantánea).

50 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación, con otros agentes terapéuticos o metodologías utilizados para el tratamiento/prevención de las condiciones como se ha mencionado anteriormente. Tales agentes o metodologías incluyen los receptores 5-HT₃, receptores 5-HT₆, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, antidepresivos tricíclicos, receptores de colestiloquinina, receptores de motilina, inhibidores de óxido nítrico sintasa, agonistas del receptor GABA_B o moduladores, receptores de neuroquinina, receptores de péptidos relacionados con el gene de calcitonina, laxantes estimulantes, laxantes osmóticos, suavizadores fecales, suplementos de fibra, antiácidos, relajantes de GI, loperamida, difenoxilato, compuestos anti-gas, antagonistas de la dopamina D2 antieméticos, agentes estabilizantes de mastocitos, inhibidores de la DPP IV, inhibidores de acolinesterasa, antagonistas de los adrenorreceptores α₂, antagonistas de

los receptores de NMDA, agonistas del receptor muscarínico M1, moduladores alostéricos, antagonistas del receptor H₂ de la histamina, antagonistas del receptor H₃ de la histamina, derivados de xantina, bloqueadores de los canales de calcio, análogos de prostaglandina, analgésicos opiáceos, análogos de la somatostatina o activadores de los canales C1.

- 5 En la combinación de la presente invención, los compuestos de la presente invención y los asociados de combinación mencionados más arriba pueden administrarse por separado (por ejemplo kit de partes) o juntos en una composición farmacéutica (por ejemplo, cápsula o tableta). Además, la administración de un elemento de la combinación de la presente invención puede ser anterior a, concurrente con o subsecuente a la administración del otro elemento de la combinación. Si los compuestos de la presente invención y el uno o más ingrediente activo
10 adicional están presentes en formulaciones separadas, estas formulaciones separadas, pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente.

- 15 Para el tratamiento o la prevención de las enfermedades y condiciones mencionadas más arriba, se pueden usar compuestos de la invención en combinación con metodologías inmunológicas, tales como, por ejemplo, la inmunización con un péptido A beta o derivados del mismo o la administración de anticuerpos de péptidos de anti A beta.

Por lo tanto, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención en combinación con al menos un ingrediente activo adicional para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades y condiciones mencionadas anteriormente.

- 20 Numerosos radioisótopos están fácilmente disponibles, incluyendo isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, yodo, flúor, bromo y cloro. Por ejemplo: ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁸F, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸²Br y ³⁶Cl.

- 25 Un compuesto de fórmula general (I) puede ser radiomarcado mediante el uso de técnicas estándar conocidas en la química orgánica. Alternativamente, el compuesto de fórmula radio (I) radiomarcado con radioisótopos como un sustituyente en uno de los materiales de partida o en un intermediario utilizado en la síntesis del compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, Arthur Murry III, D. Lloyd Williams; Organic Synthesis with Isotopes, vol. I and II, Interscience Publishers Inc., N.Y. (1958) and Melvin Calvin et al. Isotopic Carbon John Wiley and Sons Inc., N.Y.(1949).

- 30 La síntesis de compuestos radiomarcados puede ser convenientemente realizada por un proveedor de radioisótopos especializado en la síntesis a medida de compuestos de sonda radiomarcados, tales como Amersham Corporation, Arlington Heights, IL; Cambridge Isotopes Laboratories, Inc. Andover, MA; Wizard Laboratories, West Sacramento, CA; ChemSyn Laboratories, Lexena, KS; American Radiolabeled Chemicals, Inc. & St.Louis, MO;

Los análogos radio marcados de compuesto de fórmula (I) se pueden utilizar en estudios clínicos para evaluar el papel de los ligandos del receptor 5-HT₄ en una variedad de áreas de la enfermedad, donde se cree que están involucrados los ligandos del receptor 5-HT₄.

- 35 Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) son útiles como agentes de formación de imágenes y biomarcadores para terapia médica y el diagnóstico. Tales compuestos radiomarcados son también útiles como herramientas farmacológicas para el estudio de las funciones y de la actividad de 5-HT₄. Por ejemplo, los compuestos marcados isotópicamente son particularmente útiles en SPECT (tomografía de compuesto de emisión de fotón individual) y en PET (tomografía por emisión de positrones).

- 40 Composiciones farmacéuticas

Con el fin de utilizar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

- 45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Así, los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

- 50 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglomerantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de relleno (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílica); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Las tabletas pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones o pueden presentarse como un producto seco para constitución con

agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsificantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).

Para administración bucal, la composición puede tomar la forma de tabletas o de comprimidos para deshacer en la boca formuladas de manera convencional.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración parenteral por inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos activos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran convenientemente en forma de una aspersión en aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador o desde una cápsula usando un inhalador o insufladores. En el caso de un aerosol presurizado, un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado y la unidad de dosificación puede determinarse proveyendo una válvula para suministrar una cantidad medida. El medicamento para el recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo mientras que para una cápsula; preferiblemente debe estar en forma de polvo. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las condiciones mencionadas más arriba (por ejemplo, migraña) en el humano adulto promedio se disponen preferiblemente de tal manera que cada dosis o "soplo" de aerosol medidos contenga de 20 µg a 1000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del rango de 100 µg a 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, dando por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

Una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula general (I) o sus derivados como se ha definido más arriba se puede utilizar para producir un medicamento, junto con auxiliares farmacéuticos, vehículos y aditivos convencionales.

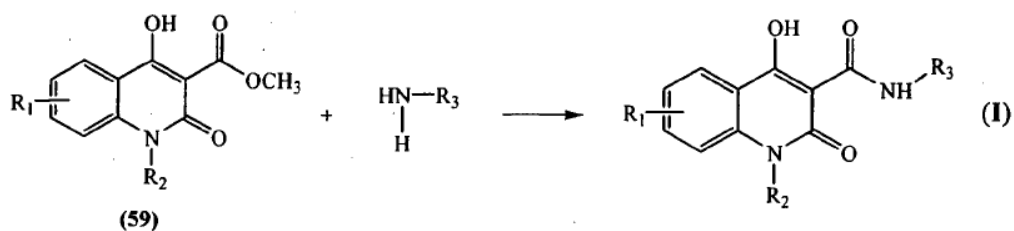
Tal terapia incluye múltiples elecciones: por ejemplo, administrar dos compuestos compatibles simultáneamente en una forma de dosis individual o administrar cada compuesto individualmente en una dosificación separada; o si se requiere al mismo intervalo de tiempo o por separado con el fin de maximizar el efecto beneficioso o minimizar los efectos colaterales potenciales de los fármacos de acuerdo con los principios conocidos de farmacología.

La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la ruta de administración, la edad y el peso del paciente, la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se va a tratar y factores similares. Por lo tanto, cualquier referencia aquí a una cantidad farmacológicamente efectiva de los compuestos de fórmula general (I) se refiere a los factores antes mencionados. Una dosis propuesta de los compuestos activos de esta invención, ya sea para administración oral, parenteral, nasal o bucal, a un humano adulto promedio, para el tratamiento de las condiciones mencionadas anteriormente, es de 0.1 a 200 mg del ingrediente activo por dosis unitaria que podría administrarse, por ejemplo, 1 a 4 veces por día.

La presente invención provee compuestos y formulación farmacéutica de los mismos que son útiles en el tratamiento/prevenición de diversos trastornos que están relacionados con los receptores 5-HT₄.

Método de preparación

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por el Esquema I como se muestra a continuación

**Esquema I**

El proceso de esta invención incluye, la reacción del compuesto éster de fórmula (59) con el compuesto amina, el uso de solvente adecuado para obtener un compuesto de fórmula (I), en donde todas las sustituciones se describen como antes.

- 5 El solvente utilizado en la reacción anterior se selecciona del grupo que consiste de como etanol, tetrahidrofurano, diclorometano, dicloroetano, tolueno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y similares, o una mezcla de los mismos y, preferentemente, mediante el uso de tolueno. La base puede ser o puede no ser usada en la reacción anterior. Si se usa base, la base en la reacción anterior se selecciona de entre el grupo que consiste de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y amoníaco acuoso. En ausencia de base, la
- 10 duración de la reacción puede variar de 1 a 5 horas, preferiblemente de un período de 2 a 3 horas. En presencia de una base de la duración de la reacción puede variar de 15 a 20 horas, preferiblemente de un período de 16 a 19 horas.

El compuesto de fórmula (59) se sintetiza como se ha descrito en la preparación 10. Los compuestos amina se preparan por procedimientos experimentales como se ha mencionado en las preparaciones 1 a 9.

- 15 Los compuestos obtenidos por el método anterior de preparación de la presente invención se pueden transformar en otro compuesto de esta invención mediante modificaciones adicionales químicas usando reacciones bien conocidas tales como oxidación, reducción, protección, desprotección, reacción de redistribución, halogenación, hidroxilación, alquilación, alquiltiolación, desmetilación, O-alquilación, O-acilación, N-alquilación, N-alquenilación, N-acilación, N-cianación, N-sulfonilación, reacción de acoplamiento usando metales de transición y similares.

- 20 Si es necesario, se puede llevar a cabo una o más de una de las siguientes etapas,

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I)
- ii) eliminar cualesquiera grupos protectores; o
- iii) formar una sal, solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 El proceso (i) puede realizarse usando procedimientos de interconversión convencionales tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, y la sustitución aromática nucleofílica o electrofílica e hidrólisis de éster o formación de enlace amida.

- En el procedimiento (ii) ejemplos de grupos protectores y los medios para su eliminación se pueden encontrar en T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991). Grupos protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo tosilo), acilo (por ejemplo acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo. bencilo), que se puede eliminar por hidrólisis (por
- 30 ejemplo, usando un ácido tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético) o de forma reductiva (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o eliminación reductiva de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando zinc en ácido acético) según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo, que puede eliminarse por hidrólisis catalizada por base o un grupo bencilo unido a una resina en fase sólida, tal como un
- 35 grupo 2,6-dimetoxibencilo enlazado a una resina Merrifield (enlace Ellman), que se puede eliminar por hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

- En el proceso (iii) se pueden preparar convencionalmente sales farmacéuticamente aceptables por reacción con el ácido apropiado o derivado de ácido como se ha descrito anteriormente en detalle. Los solvatos se pueden preparar mediante el tratamiento con los solventes adecuados y los profármacos se pueden preparar por transformaciones químicas adicionales, como alquilaciones, esterificaciones etc.,
- 40

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo diastereómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a sus mezclas,

incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas se pueden separar una de otra por los métodos usuales, como resoluciones; separaciones diastereoisoméricas, etc., o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a formas tautoméricas y mezclas de las mismas.

- 5 Los estereoisómeros como una regla se obtienen generalmente como racematos que pueden separarse en los isómeros ópticamente activos de una manera conocida per se. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que tiene un átomo de carbono asimétrico la presente invención se relaciona con mezclas de forma D, forma L y D,L y en el caso del compuesto de fórmula general (I) que contienen un número de átomos de carbono asimétricos, las formas diastereoméricas y la invención se extienden a cada una de estas formas estereoisoméricas y a mezclas de las mismas incluyendo racematos. Los compuestos de fórmula general (I) que tienen un carbono asimétrico y como una regla se obtienen como racematos se pueden separar una de la otra por los métodos habituales, o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis estereoespecífica o asimétrica. Sin embargo, también es posible emplear un compuesto ópticamente activo desde el comienzo, un enantiomérico correspondiente ópticamente activo o compuesto diastereomérico obteniéndose entonces como el compuesto final.
- 10
- 15 Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por una o más formas presentadas a continuación:

i) Uno o más de los reactivos pueden ser usados en su forma ópticamente activa.

- ii) Se pueden emplear el catalizador ópticamente puro o ligandos quirales junto con catalizador metálico en el proceso de reducción. El catalizador metálico puede ser Rodio, Rutenio, iridio y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferiblemente fosfinas quirales ((Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311–316).
- 20

- iii) La mezcla de estereoisómeros puede ser resuelta por métodos convencionales tales como formación de sales diastereoméricas con ácidos quirales o aminas quirales o amino alcoholes quirales, aminoácidos quirales. La mezcla resultante de diastereómeros puede entonces ser separada por métodos tales como cristalización fraccionada, cromatografía y similares, que es seguido por una etapa adicional de aislamiento del producto ópticamente activo mediante la hidrólisis de la reacción de neutralización derivado o por (Jacques et. Al., "enantiómeros, racematos y resolución", Wiley Interscience, 1981).
- 25

- iii) La mezcla de estereoisómeros puede ser resuelta por métodos convencionales tales como formación de sales diastereoméricas con ácidos quirales o aminas quirales o amino alcoholes quirales, aminoácidos quirales. La mezcla resultante de diastereómeros puede entonces ser separada por métodos tales como cristalización fraccionada, cromatografía y similares, que es seguido por una etapa adicional de aislamiento del producto ópticamente activo mediante la hidrólisis del derivado o por reacción de neutralización (Jacques et. al., "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981).
- 30

- iv) La mezcla de estereoisómeros puede ser resuelta por métodos convencionales tales como resolución microbiana, resolviendo las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales o bases quirales.
- 35

- Ácidos quirales que se pueden emplear pueden ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido canforsulfónico, aminoácidos y similares. Bases quirales que se pueden emplear puede ser alcaloides de cinchona, brucina o un aminoácido básico tal como lisina, arginina y similares. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que contienen isomerismo geométrico la presente invención se relaciona con todos estos isómeros geométricos.
- 40

- Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1–19, tales como sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, fumárico, cítrico, málico, tartárico, benzoico, p-toluico, p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, metanosulfónico o ácido naftalenosulfónico. La presente invención incluye, dentro de su alcance, todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas.
- 45

- Las sales farmacéuticamente aceptables que forman una parte de esta invención se pueden preparar por tratamiento del compuesto de fórmula (I) con 1–6 equivalentes de una base tal como hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de sodio, t-butoxido de potasio, hidróxido de calcio, acetato de calcio, cloruro de calcio, hidróxido de magnesio, cloruro de magnesio y similares. Se pueden utilizar solventes tales como agua, acetona, éter, THF, metanol, etanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, éter isopropílico o mezclas de los mismos.
- 50

- Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina y si es cristalina, pueden estar opcionalmente solvatados, por ejemplo. como el hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo hidratos), así como compuestos que contienen cantidades variables de solvente (por ejemplo agua).
- 55

Diversos polimorfos del compuesto de fórmula general (I) que forman parte de esta invención se pueden preparar por cristalización del compuesto de fórmula (I), bajo diferentes condiciones. Por ejemplo, utilizando diferentes solventes comúnmente utilizados o sus mezclas para la recristalización, cristalizaciones a diferentes temperaturas; diversos modos de enfriamiento que van desde muy rápido a muy lento enfriamiento durante cristalizaciones. Los polimorfos se pueden obtener también por un enfriamiento gradual o rápido de compuesto después de calentar o fundir. La presencia de polimorfos puede determinarse mediante espectroscopía de RMN de sonda sólida, espectroscopía IR, calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X en polvo u otras técnicas tales.

Solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) que forman parte de esta invención se pueden preparar por métodos convencionales tales como disolviendo los compuestos de fórmula (I) en solventes tales como agua, metanol, etanol, mezcla de solventes tales como acetona-agua, dioxano-agua, N,N-dimetilformamida-agua y similares, preferiblemente agua y recristalizando mediante el uso de diferentes técnicas de cristalización.

Los profármacos se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (I) mediante el uso de procesos conocidos. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en *Design of prodrugs* (1985); Wihnan, *Biochem Soc. Trans.* 1986, 14, 375–82; Stella et al., *Prodrugs: A chemical approach to targeted drug delivery in directed drug delivery*, 1985, 247–67.

Los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante el uso de procesos conocidos. Se describe procedimientos para la preparación de tautómeros adecuados, por ejemplo en Smith MB, March J (2001). *Advanced Organic Chemistry* (5th ed.) New York: Wiley Interscience. pp. 1218–1223 y Katritzky AR, Elguero J, et al. (1976). *The Tautomerism of heterocycles*. New York: Academic Press.

N-óxidos de compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante el uso de procesos conocidos. Procedimientos para la preparación de N-óxidos adecuados se describen en *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* Michael B. Smith, Jerry March Wiley–Interscience, 5th edition, 2001.

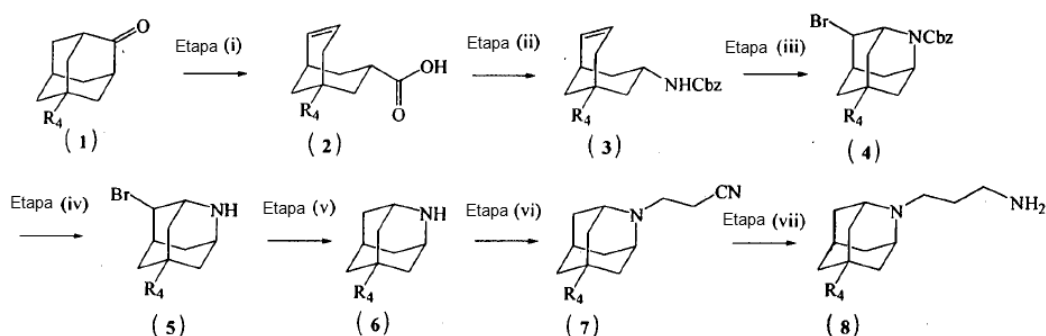
Hidratos de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante el uso de procesos conocidos.

En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que contienen isomerismo geométrico la presente invención se relaciona con todos estos isómeros geométricos.

Ejemplos

Los novedosos compuestos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos, usando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente por los siguientes ejemplos específicos. Los compuestos más preferidos de la invención son cualquiera o todos de aquellos específicamente establecidos en estos ejemplos. Estos compuestos, sin embargo, no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención y cualquier combinación de los compuestos o sus unidades estructurales puede por sí misma formar un género. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Aquellos expertos en la técnica entenderán fácilmente que las variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos se pueden usar para preparar estos compuestos.

Preparación 1: Preparación del compuesto de fórmula (8)



Etapa (i): Preparación del compuesto de fórmula (2)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (1) ($R_4 = H$) (20.0 gramos, 133.1 mmol) en ácido metanosulfónico (125 gramos) se agregó azida de sodio (9.0 gramos, 39.8 mmol) porción a porción durante 2 horas. La temperatura se mantuvo a 20–25 °C durante la adición. La evolución de nitrógeno cesó 2 horas después de que se completó la adición. Después de agitar una hora adicional a temperatura ambiente, la solución de reacción se diluyó con 100 mL de agua. Un exceso de solución de hidróxido de potasio al 50 % se agregó cuidadosamente en porciones sin enfriamiento externo. La reacción exotérmica produjo una solución, que se extrajo una vez con éter. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El ácido orgánico precipitado se recolectó por filtración, se lavó con cinco porciones de 50 mL de agua destilada, y luego se secó en un desecador al vacío sobre pentóxido de fósforo para dar el compuesto de fórmula (2) ($R_4 = H$) (17.9 gramos). Rendimiento: 81 %. Punto de fusión: 196–198 °C;

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 12.2–11.2 (bs, 1H), 5.80–5.50 (m, 2H), 2.62–2.54 (m, 1H), 2.45–1.80 (m, 7H), 1.80–1.65 (m, 2H), 1.60–1.52 (m, 1H).

IR (cm^{-1}): 3266, 3022, 2924, 2896, 2632, 1682, 1436, 1411, 1331, 1304, 1268, 1244, 1103, 1008, 965, 935, 872, 714, 616. Masa (m/z): 167 [$M+H^+$].

Etapa (ii): Preparación del compuesto de fórmula (3)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (2) ($R_4 = H$) (5 gramos, 30.0 mmol) en dicloroetano (50 mL), se agregó trietilamina (8.3 mL, 60.0 mmol) seguido por difenilfosforil azida (7.1 mL, 33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se sometió a reflujo durante 2 horas. Se agregó alcohol bencílico (5.2 mL, 49.9 mmol) y se sometió a reflujo durante otras 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el producto crudo el cual se purificó mediante columna en sílica gel instantánea que produjo el compuesto de fórmula (3) ($R_4 = H$) (3.24 gramos). Rendimiento: 40 %.

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 7.42–7.27 (m, 5H), 6.12–6.05 (m, 1H), 5.95 (bd, 1H), 5.88–5.75 (m, 1H), 5.06 (dd, $J = 19.6, 12.3$ Hz, 2H), 4.15–4.0 (m, 1H), 2.50–2.30 (m, 2H), 2.25–2.15 (m, 1H), 2.10–1.90 (m, 2H), 1.90–1.67 (m, 4H), 1.62–1.50 (m, 1H). IR (cm^{-1}): 3431, 3364, 3018, 2928, 2145, 1708, 1578, 1507, 1487, 1386, 1216, 1062, 861, 758, 668. Masa (m/z): 272 [$M+H^+$].

Etapa (iii): Preparación del compuesto de fórmula (4)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (3) ($R_4 = H$) (3.2 gramos, 11.8 mmol) en tetracloruro de carbono (47 mL) enfriada a 0 °C se agregó una solución de bromo en tetracloruro de carbono (5% p/v) hasta que persistió el color naranja. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener una mezcla de reacción cruda, que se purificó cromatografía instantánea en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (4) ($R_4 = H$) (3.4 gramos) y el compuesto de fórmula (5) ($R_4 = H$) (1.32 gramos).

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 7.42–7.27 (m, 5H), 6.12–6.05 (m, 1H), 5.95 (bd, 1H), 5.88–5.75 (m, 1H), 5.06 (dd, $J = 19.6, 12.3$ Hz, 2H), 4.15–4.0 (m, 1H), 2.50–2.30 (m, 2H), 2.25–2.15 (m, 1H), 2.10–1.90 (m, 2H), 1.90–1.67 (m, 4H), 1.62–1.50 (m, 1H). IR: 2930, 2857, 2145, 1697, 1585, 1414, 1299, 1101, 1082, 956, 750, 696. Masa (m/z): 350, 352 [$M+H^+$].

Etapa (iv): Preparación del compuesto de fórmula (5)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (4) ($R_4 = H$) (6.5 gramos, 18.5 mmol) en isopropanol (10 mL) enfriada a 0 °C, se agregó una solución de clorhidrato seca en isopropanol (74 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener una masa cruda, que se trituró con éter para obtener el compuesto de fórmula (5) ($R_4 = H$) (2.4 gramos). Rendimiento: 60 %.

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 9.80–9.40 (bd, 2H), 4.90 (bs, 1H), 3.84 (bs, 1H), 3.81 (bs, 1H), 2.65–2.50 (m, 2H), 2.50–2.20 (m, 4H), 2.20–2.05 (m, 2H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.80–1.70 (m, 1H).

IR: 3420, 2938, 2822, 2473, 2051, 1582, 1464, 1428, 1385, 1360, 1333, 1200, 1109, 1000, 749. Masa (m/z): 216, 218 [$M+H^+$].

Etapa (v): Preparación del compuesto de fórmula (6)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (5) ($R_4 = H$) (4.55 gramos, 21 mmol) en tetrahidrofurano seco (42 mL) enfriada a 0 °C, se agregó una solución de hidruro de litio y aluminio (1M en tetrahidrofurano, 31.5 mL, 31.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de ser detenida mediante la adición de agua (1.2 mL), hidróxido de sodio acuoso (15%, 1.23 mL) y agua (3.5 mL) en secuencia. La mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de celita, el filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el

solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto de fórmula (6) ($R_4 = H$) (2.125 gramos). Rendimiento: 74 %.

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 3.19 (bs, 1H), 2.52 (bs, 1H), 2.10–1.95 (m, 6H), 1.90–1.85 (m, 2H), 1.82–1.75 (m, 4H).

Masa (m/z): 138 [$M+H^+$].

5 Etapa (vi): Preparación del compuesto de fórmula (7)

10 A una solución agitada del compuesto de fórmula (6) ($R_4 = H$) (2.1 gramos, 15.4 mmol) en metanol (31 mL) enfriada a 0 °C se agregó acrilonitrilo (1 mL, 15.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Tras la finalización de la reacción, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (7) ($R_4 = H$) (2.12 gramos). Rendimiento: 73 %.

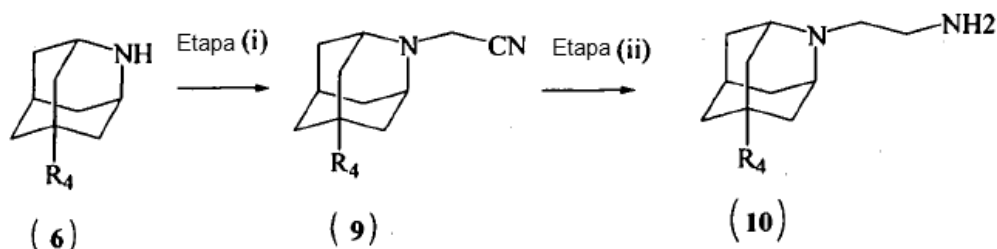
1H -RMN ($CDCl_3$): δ 2.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.84 (bs, 2H), 2.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.08–1.95 (m, 6H), 1.81 (bs, 2H), 1.70–1.52 (m, 4H). Masa (m/z): 191 [$M+H^+$].

Etapa (vii): Preparación del compuesto de fórmula (8)

15 A una solución agitada del compuesto de fórmula (7) ($R_4 = H$) (2.1 gramos, 11.04 mmol) en amoníaco metanólico (7M, 44 mL) se agregó Níquel Raney (40% en peso, 0.84 gramos). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, el filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto de fórmula (8) ($R_4 = H$) (2.14 gramos). Rendimiento: 100 %.

20 1H -RMN ($CDCl_3$): δ 3.0–2.70 (m, 6H), 2.15–1.95 (m, 6H), 1.90–1.60 (m, 4H), 1.60–1.50 (m, 4H). Masa (m/z): 195 [$M+H^+$].

Preparación 2: Preparación del compuesto de fórmula (10)



Etapa (i): Preparación del compuesto de fórmula (9)

25 A una mezcla agitada del compuesto de fórmula (6) ($R_4 = H$) (0.9 gramos, 6.5 mmol), carbonato de potasio (1.2 gramos, 9.18 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (242 mg, 0.65 mmol) en acetonitrilo (43 mL) se agregó cloroacetnitrilo (0.48 mL, 7.78 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas. Los volátiles se eliminaron; el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (9) ($R_4 = H$) (0.92 gramos). Rendimiento: 80 %.

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 3.65 (s, 2H), 3.0 (bs, 2H), 2.10–2.0 (m, 6H), 1.82 (bs, 2H), 1.65–1.57 (m, 4H); Masa (m/z): 177 [$M+H^+$].

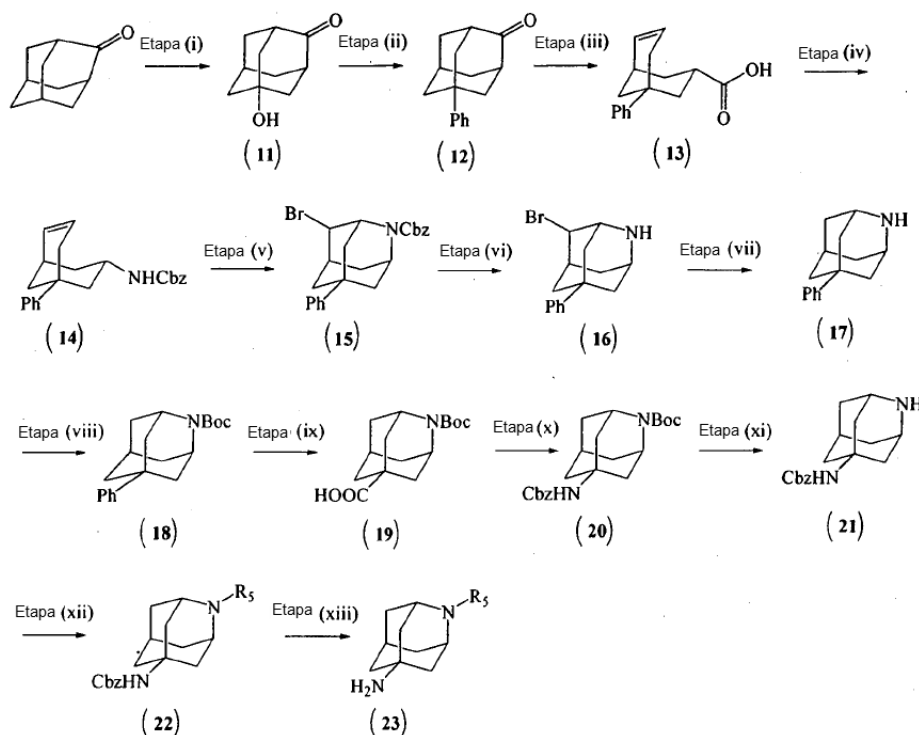
Etapa (ii): Preparación del compuesto de fórmula (10)

35 A una solución agitada del compuesto de fórmula (9) ($R_4 = H$) (919 mg, 5.2 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) enfriada a 0 °C se agregó hidruro de litio y aluminio (1M en tetrahidrofurano, 7.8 mL). La reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de trozos de hielo y se filtró a través de una pequeña almohadilla de celita. El filtrado se evaporó hasta sequedad y

se purificó mediante cromatografía de columna instantánea en sílica gel para producir el compuesto de fórmula (10) ($R_4 = H$) (0.61 gramos). Rendimiento: 64 %.

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 2.81 (bs, 2H), 2.78–2.65 (m, 4H), 2.12–1.92 (m, 6H), 1.81 (bs, 2H), 1.65–1.50 (m, 4H). Masa (m/z): 181 $[M+H]^+$.

5 Preparación 3: Preparación del compuesto de fórmula (23)



Etapa (i): Preparación del compuesto de fórmula (11)

Se agregó adamantanona (50 gramos, 333 mmol) con agitación a ácido nítrico (98%, 440 mL) a temperatura de baño de hielo durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y luego se calentó a 60 °C, durante 2 horas hasta que la mayor parte del dióxido de nitrógeno se evaporó. El exceso de ácido nítrico se separó por filtración bajo presión reducida. El aceite de color amarillo claro se solidificó al enfriarse. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y ácido sulfúrico concentrado (75 mL). La solución de color amarillo claro resultante se calentó en el baño de vapor en una campana durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con 30% solución acuosa de hidróxido de sodio, y mientras se calentaba, se extrajo con cloroformo. Los extractos se combinaron, se lavaron con solución de salmuera y se concentraron en vacío. El producto crudo se disolvió en diclorometano (15 mL) y se agregó hexano hasta que no se formó más precipitado. El material sólido se aisló por filtración y se secó bajo vacío para obtener el compuesto de fórmula (11) (40.9 gramos). Rendimiento: 74 %. Rango de fusión: 278.8–300 °C;

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 2.69 (bs, 2H), 2.36–2.32 (m, 2H), 2.12–2.02 (m, 2H), 2.02–1.88 (m, 6H), 1.80–1.68 (m, 1H).

IR: 3410, 2929, 2855, 2645, 1725, 1539, 1452, 1351, 1288, 1116, 1055, 927, 900, 797; Masa (m/z): 167 $[M+H]^+$.

Etapa (ii): Preparación del compuesto de fórmula (12)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (11) (20.0 gramos, 120.3 mmol) en benceno (365 mL) se agregó ácido trifluorometanosulfónico (10.7 mL, 60.2 mmol) durante un período de 40 minutos a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción durante 5 minutos a temperatura ambiente se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL) durante un período de 30 minutos. Se separaron dos capas, la capa acuosa se extrajo con éter y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión

reducida para obtener el compuesto de fórmula (12) como un sólido de color blanco (21.2 gramos). Rendimiento: 78 %. Rango de fusión: 53.8–60.9 °C;

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.37–7.22 (m, 4H), 7.17–7.10 (m, 1H), 2.67 (bs, 2H), 2.37–2.25 (m, 2H), 2.25–2.15 (m, 4H), 2.15–2.0 (m, 5H). IR (cm⁻¹): 2912, 2850, 1716, 1597, 1495, 1444, 1294, 1059, 960, 758, 701. Masa (m/z): 227 [M+H⁺].

Etapa (iii): Preparación del compuesto de fórmula (13)

El compuesto de fórmula (13) se prepara siguiendo el mismo procedimiento como se mencionó en la etapa (i) de preparación 1, mediante el uso del compuesto de fórmula (12).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.50–7.30 (m, 4H), 7.27–7.15 (m, 1H), 5.80–5.70 (m, 1H), 5.70–5.60 (m, 1H), 2.90–2.56 (m, 4H), 2.55–2.10 (m, 3H), 2.10–2.0 (m, 1H), 2.0–1.67 (m, 2H). IR (cm⁻¹): 3500, 3302, 2917, 1689, 1493, 1355, 1248, 947, 758, 699. Masa (m/z): 243 [M+H⁺].

Etapa (iv): Preparación del compuesto de fórmula (14)

El compuesto de fórmula (14) se prepara siguiendo el mismo procedimiento como se mencionó en la etapa (ii) de preparación 1, mediante el uso del compuesto de fórmula (13).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.45–7.25 (m, 8H), 7.25–7.17 (m, 2H), 6.18–5.70 (m, 2H), 5.20–5.12 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 24.1, 12.3 Hz, 1H), 4.20–4.10 (m, 1H), 3.20–3.0 (m, 2H), 2.90–2.81 (m, 1H), 2.27–2.10 (m, 1H), 2.10–2.0 (m, 1H), 1.97–1.70 (m, 4H). IR (cm⁻¹): 3440, 3019, 1709, 1619, 1486, 1386, 1216, 1072, 957, 757. Masa (m/z): 348 [M+H⁺].

Etapa (v): Preparación del compuesto de fórmula (15)

El compuesto de fórmula (15) se prepara siguiendo el mismo procedimiento como se mencionó en la etapa (iii) de preparación 1, mediante el uso del compuesto de fórmula (14).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.45–7.30 (m, 8H), 7.30–7.18 (m, 2H), 5.23–5.13 (m, 2H), 4.70–4.36 (m, 3H), 2.70–2.44 (m, 3H), 2.15–1.70 (m, 6H).

IR (cm⁻¹): 3019, 2927, 1626, 1592, 1485, 1382, 1215, 1084, 956, 860, 757.

Masa (m/z): 426, 428 [M+H⁺].

Etapa (vi): Preparación del compuesto de fórmula (16)

El compuesto de fórmula (16) como sal de clorhidrato se prepara siguiendo el mismo procedimiento como se mencionó en la etapa (iv) de preparación 1, mediante el uso del compuesto de fórmula (15).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 9.81 (bs, 1H), 9.76 (bs, 1H), 7.44–7.30 (m, 4H), 7.30–7.25 (m, 1H), 4.96 (bs, 1H), 4.10–3.95 (m, 2H), 2.80–2.30 (m, 6H), 2.20–2.02 (m, 2H), 1.96–1.85 (m, 1H). IR (cm⁻¹): 3438, 2922, 2787, 2470, 1582, 1494, 1431, 1381, 1348, 1109, 1004, 754, 701. Masa (m/z): 292, 294 [M+H⁺].

Etapa (vii): Preparación del compuesto de fórmula (17)

El compuesto de fórmula (17) se prepara siguiendo el mismo procedimiento como se mencionó en la etapa (v) de preparación 1, mediante el uso del compuesto de fórmula (16).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.40–7.30 (m, 4H), 7.25–7.20 (m, 1H), 3.80–3.70 (m, 3H), 2.48–2.25 (m, 5H), 2.10–1.95 (m, 4H), 1.90–1.80 (m, 2H). IR (cm⁻¹): 3422, 3153, 2915, 2846, 1599, 1492, 1443, 1105, 1022, 756, 698. Masa (m/z): 214 [M+H⁺].

Etapa (viii): Preparación del compuesto de fórmula (18)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (17) (1.3 gramos, 6.1 mmol) en diclorometano (20 mL) enfriada a 0 °C se agregó trietilamina (1.1 mL, 7.9 mmol) y Boc anhídrido (1.46 gramos, 6.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y la masa cruda se purificó mediante cromatografía de columna instantánea en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (18) (1.3 gramos). Rendimiento: 68 %.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.40–7.30 (m, 4H), 7.24–7.18 (m, 1H), 4.55–4.48 (m, 1H), 4.42–4.35 (m, 1H), 2.30–2.24 (m, 1H), 2.05–1.83 (m, 7H), 1.78–1.64 (m, 3H), 1.48 (s, 9H). IR (cm⁻¹): 2984, 2926, 2855, 1687, 1447, 1403, 1361, 1167, 1100, 1077, 753, 702. Masa (m/z): 314 [M+H⁺].

Etapa (ix): Preparación del compuesto de fórmula (19)

5 A una mezcla agitada del compuesto de fórmula (18) (2.0 gramos, 6.3 mmol), tetracloruro de carbono (16 mL), acetonitrilo (16 mL) y agua (25 mL) enfriada a 0 °C, se agregó peryodato de sodio (5.98 gramos, 28 mmol) e hidrato de cloruro de rutenio (III) (0.08 gramos, 0.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y después de agitar durante 3 horas, se diluyó con isoproiléter (100 mL) y se agitó durante 15 minutos para precipitar RuO₂ negro. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de un paño de celita y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución de hidróxido de sodio 1N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener material de partida sin reaccionar (1.4 gramos). La capa acuosa combinada se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto de fórmula (19) (0.6 gramos). Rendimiento: 33 %.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 4.45–4.40 (m, 1H), 4.35–4.28 (m, 1H), 2.22–2.18 (m, 1H), 2.08–1.76 (m, 7H), 1.78–1.60 (m, 3H), 1.46 (s, 9H). IR (cm⁻¹): 3472, 3367, 3018, 2932, 1702, 1678, 1418, 1365, 1216, 1170, 1116, 1103, 758, 668. Masa (m/z): 280 [M–H⁺].

15 Etapa (x): Preparación del compuesto de fórmula (20)

El compuesto de fórmula (20) se prepara siguiendo el mismo procedimiento como se mencionó en la etapa (ii) de preparación 1, mediante el uso del compuesto de fórmula (19).

20 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.42–7.30 (m, 4H), 7.30–7.20 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.70 (bs, 1H), 4.50–4.42 (m, 1H), 4.38–4.32 (m, 1H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.18–1.87 (m, 5H), 1.85–1.52 (m, 5H), 1.46 (s, 9H). IR (cm⁻¹): 3406, 3019, 2931, 1592, 1579, 1485, 1389, 1215, 1049, 955, 861, 757, 669. Masa (m/z): 387 [M+H⁺].

Etapa (xi): Preparación del compuesto de fórmula (21)

25 A una solución agitada del compuesto de fórmula (20) (0.497 gramos, 1.28 mmol) en diclorometano (10 mL) enfriada a 0 °C se agregó ácido trifluoroacético (1.28 mL). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el residuo se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso al 10 % y se extrajo con diclorometano para producir el compuesto de fórmula (21) (0.35 gramos). Rendimiento: 97 %.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.42–7.20 (m, 5H), 5.10–5.0 (s, 2H), 4.75 (bs, 1H), 3.80–3.68 (m, 2H), 2.35–2.30 (m, 1H), 2.30–2.10 (m, 8H), 1.80–1.70 (m, 2H). IR (cm⁻¹): 3431, 3019, 2956, 2868, 1664, 1629, 1593, 1485, 1388, 1288, 1216, 1056, 757, 668. Masa (m/z): 287 [M+H⁺].

30 Etapa (xii): Preparación del compuesto de fórmula (22)

35 Al compuesto de fórmula (21) (170 mg, 0.59 mmol) se agregaron ácido fórmico (2 mL) y formaldehído (4 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. La reacción se detuvo con agua y carbonato de potasio saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se redujo en volumen, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (22) (R₅ = Metilo) (200 mg). Rendimiento: Cuantitativo

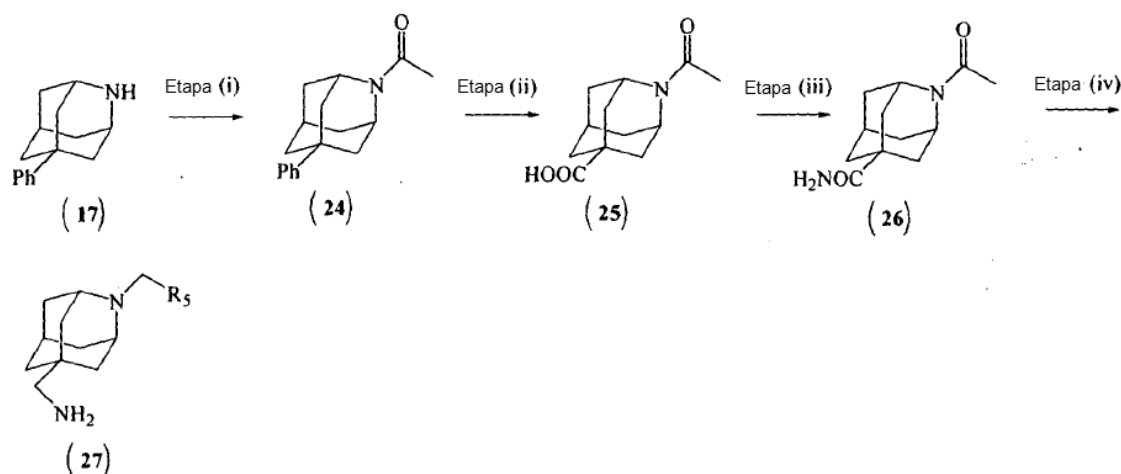
¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.40–7.20 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.65 (bs, 1H), 3.08–2.97 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.32–2.20 (m, 2H), 2.20–2.14 (m, 1H), 2.06–1.95 (m, 3H), 1.70–1.50 (m, 5H). IR (cm⁻¹): 3432, 3019, 2929, 2857, 1719, 1592, 1487, 1379, 1284, 1216, 1049, 757, 668. Masa (m/z): 301 [M+H⁺].

Etapa (xiii): Preparación del compuesto de fórmula (23)

40 A una solución agitada del compuesto de fórmula (22) (R₅ = Metilo) (0.4 gramos, 1.3 mmol) en metanol (1.6 mL), bajo atmósfera de nitrógeno se agregó Pd/C (10%, 0.20 gramos). Se aplicó el globo de doble capa llena de gas hidrógeno. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de celita y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto de fórmula (23) (R₅ = Metilo) (0.2 gramos). Rendimiento: 90 %.

45 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 3.10–3.0 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.20–2.10 (m, 1H), 2.10–1.84 (m, 5H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.50–1.35 (m, 3H). IR (cm⁻¹): 3413, 3019, 2928, 2854, 1627, 1581, 1486, 1383, 1216, 1084, 954, 757, 668. Masa (m/z): 167 [M+H⁺].

Preparación 4: Preparación del compuesto de fórmula (27)



Etapa (i): Preparación del compuesto de fórmula (24)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (17) (2.5 gramos, 11.73 mmol) en diclorometano (47 mL) enfriada a 0 °C se agregó trietilamina (2.45 mL, 17.6 mmol), 4-dimetilaminopiridina (122 mg, 1.0 mmol) y anhídrido acético (1.56 mL, 15.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó para obtener el compuesto de fórmula (24) (3.0 gramos). Rendimiento: 100 %.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.40–7.30 (m, 4H), 7.25–7.15 (m, 1H), 5.10–4.95 (m, 1H), 4.25–4.18 (m, 1H), 2.35–2.25 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05–1.55 (m, 10H). Masa (m/z): 256 [M+H⁺].

Etapa (ii): Preparación del compuesto de fórmula (25)

El compuesto de fórmula (25) se prepara siguiendo el mismo procedimiento como se mencionó en la etapa (ix) de preparación 3, mediante el uso del compuesto de fórmula (24).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 4.70–4.63 (m, 1H), 4.10–4.02 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.90–1.75 (m, 5H), 1.75–1.55 (m, 5H). Masa (m/z): 224 [M+H⁺].

Etapa (iii): Preparación del compuesto de fórmula (26)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (25) (400 mg, 1.79 mmol) en acetonitrilo (7 mL) a temperatura ambiente se agregó piridina (0.16 mL, 1.97 mmol), Boc anhídrido (470 mg, 2.15 mmol). Después de 1 hora se agregó bicarbonato de amonio sólido (230 mg, 2.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. Los volátiles se eliminaron bajo vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (26) (250 mg). Rendimiento: 63 %.

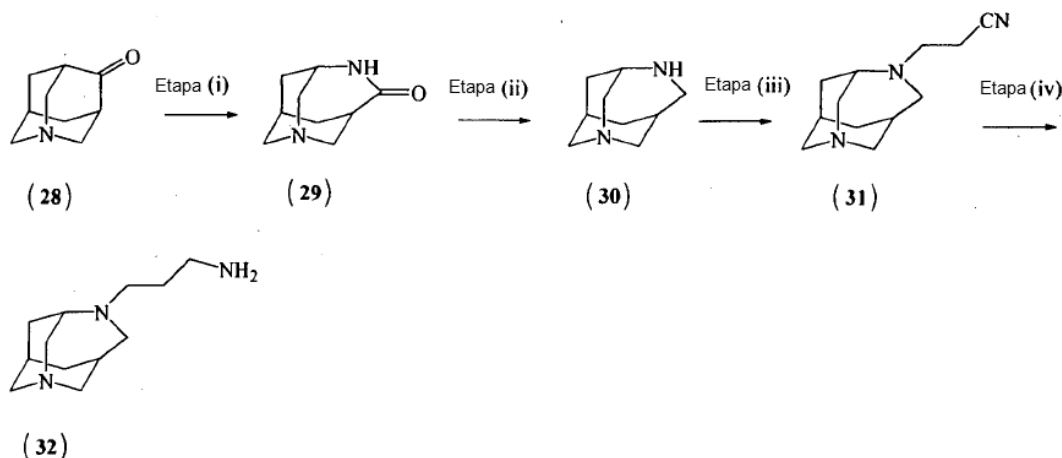
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 7.03 (bs, 1H), 6.79 (bs, 1H), 4.72–4.67 (m, 1H), 4.12–4.06 (m, 1H), 2.15–2.08 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.90–1.55 (m, 10H). Masa (m/z): 223 [M+H⁺].

Etapa (iv): Preparación del compuesto de fórmula (27)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (26) (240 mg, 1.08 mmol) en tetrahidrofurano seco enfriada a 0 °C se agregó una solución 1M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (3.5 mL, 3.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y luego se sometió a reflujo durante ± horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se agregaron trozos de hielo cuidadosamente y se agitó durante 30 minutos antes del filtrado a través de una pequeña almohadilla de celita. El filtrado se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (27) (R₅ = Metilo) (160 mg). Rendimiento: 76 %.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 3.10–3.0 (m, 2H), 2.80–2.70 (q, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.20–1.20 (m, 9H), 1.11 (t, 3H), 0.90–0.75 (m, 2H). Masa (m/z): 195 [M+H⁺].

Preparación 5: Preparación del compuesto de fórmula (32)



Etapa (i): Preparación del compuesto de fórmula (29)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (28) (2.0 gramos, 13.2 mmol) en ácido metanosulfónico (12.5 gramos) se agregó azida de sodio (0.9 gramos, 3.98 mmol) porción a porción durante 2 horas. La temperatura se mantuvo a 20–25 °C durante la adición. La evolución de nitrógeno cesó 2 horas después de que se completó la adición. Después de agitar una hora adicional a temperatura ambiente, la solución de reacción se diluyó con 100 mL de agua. Un exceso de 50% solución de hidróxido de potasio se agregó cuidadosamente en porciones sin enfriamiento externo. La reacción exotérmica produjo una solución, que se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener una masa cruda que se purificó mediante cromatografía de columna instantánea en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (29) (1.56 gramos). Rendimiento: 71 %.

^1H -RMN (CD_3OD): δ 3.30–3.15 (m, 7H), 2.48–2.40 (m, 1H), 2.25–2.10 (m, 2H), 2.10–2.02 (m, 1H), 2.0–1.92 (m, 1H), 1.88–1.82 (m, 1H). Masa (m/z): 167 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Etapa (ii): Preparación del compuesto de fórmula (30)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (29) (1.5 gramos, 9.0 mmol) en tetrahidrofurano seco (36 mL) se agregó borano en tetrahidrofurano (1M, 18 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se detuvo mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico 1N. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo y luego se basificó con solución de hidróxido de sodio al 50% y se extrajo con sistema de metanol: cloroformo 1:9. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (30) (1.16 gramos). Rendimiento: 85 %.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 3.30–3.03 (m, 5H), 2.90–2.75 (m, 4H), 2.18–2.08 (m, 2H), 2.05–1.88 (m, 2H), 1.68–1.58 (m, 2H). Masa (m/z): 153 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Etapa (iii): Preparación del compuesto de fórmula (31)

El compuesto de fórmula (31) se prepara siguiendo el mismo procedimiento como se mencionó en la Etapa (vi) de preparación 1, mediante el uso del compuesto de fórmula (30).

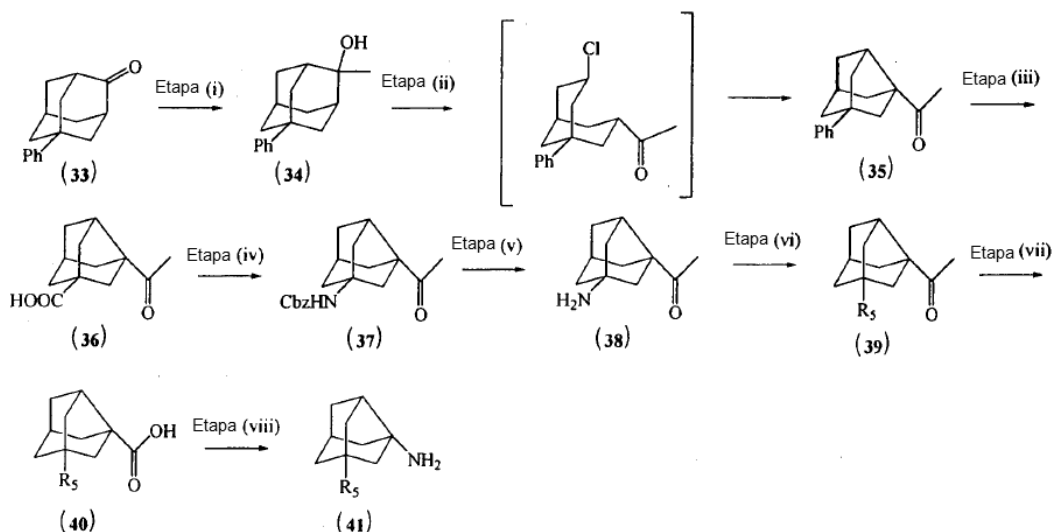
^1H -RMN (CDCl_3): δ 3.32–2.80 (m, 11H), 2.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.18–2.10 (m, 1H), 2.0–1.95 (m, 1H), 1.95–1.83 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 3H). Masa (m/z): 206 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Etapa (iv): Preparación del compuesto de fórmula (32)

El compuesto de fórmula (32) se prepara siguiendo el mismo procedimiento como se mencionó en la Etapa (vi) de preparación 1, mediante el uso del compuesto de fórmula (31).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 3.30–3.20 (m, 1H), 3.15–3.07 (m, 1H), 3.0–2.40 (m, 11H), 2.15–2.07 (m, 1H), 2.07–1.50 (m, 7H). Masa (m/z): 210 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Preparación 6: Preparación del compuesto de fórmula (41)



Etapa (i): Preparación del compuesto de fórmula (34)

Se agregó yoduro de metilmagnesio recién preparado en éter (1M, 253 mL), a través de cánula al compuesto de fórmula (33) (22 gramos, 93.3 mmol) en tetrahidrofurano (195 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 0.5 hora, la mezcla de reacción mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con dietiléter. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto de fórmula (34) como sólido blancuzco (22.4 gramos). Rendimiento: 95 %. Rango de fusión: 98–100.4 °C;

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.42–7.28 (m, 4H), 7.24–7.18 (m, 1H), 2.47–2.42 (m, 1H), 2.32–2.25 (m, 1H), 2.14–2.01 (m, 3H), 1.96–1.85 (m, 5H), 1.80–1.67 (m, 2H), 1.60–1.54 (m, 2H), 1.54–1.45 (m, 1H), 1.41 (s, 3H). Masa (m/z): 243 [M+H⁺].

Etapa (ii): Preparación del compuesto de fórmula (35)

Al compuesto de fórmula (34) (6.6 gramos, 27.3 mmol) disuelto en una mezcla de ácido acético (5.8 mL) y tetrahidrofurano (29 mL) se agregó gota a gota a través de un embudo de adición a la solución de hipoclorito de sodio enfriada en baño de hielo (4%, 272 mL) durante un período de 15 minutos. Se agregó yoduro de tetrabutilamonio sólido (1.0 gramos, 2.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas. Las dos capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con diisopropiléter y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (14 mL), se agregó hidróxido de potasio sólido (3.0 gramos, 54.6 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna para producir el compuesto de fórmula (35) (2.85 gramos) como líquido viscoso. Rendimiento: 44%

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.38–7.26 (m, 4H), 7.24–7.17 (m, 1H), 2.86–2.80 (m, 1H), 2.59–2.50 (m, 1H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.10–1.92 (m, 4H), 1.92–1.75 (m, 4H), 1.82–1.70 (m, 1H). IR (cm⁻¹): 2924, 2867, 1697, 1445, 1356, 1223, 757, 699; Masa (m/z): 241 [M+H⁺].

Etapa (iii): Preparación del compuesto de fórmula (36)

A una mezcla agitada del compuesto de fórmula (35) (2.8 gramos, 11.66 mmol) como se obtuvo en la preparación 1, tetracloruro de carbono (24 mL), acetonitrilo (24 mL) y agua (36 mL) enfriada a 0 °C, se agregó peryodato de sodio (11.2 gramos, 52.2 mmol) seguido por hidrato de cloruro de rutenio (III) (0.13 gramos, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con isopropiléter (100 mL) y se agitó durante 15 minutos para precipitar RuO₂ negro. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de un paño de celita y la capa orgánica se extrajo con solución de hidróxido de sodio 1N (3x25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio; el solvente se evaporó bajo vacío para obtener material de partida sin reaccionar (1.32 gramos, 5.5 mmol). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el

solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto de fórmula (36) (0.9 gram) como sólido blancuzco. Rendimiento: 35 %. Rango de fusión: 90–95.0 °C;

¹H-RMN (CDCl₃): 2.80–2.72 (m, 1H), 2.56–2.50 (m, 1H), 2.44–2.37 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.18–2.09 (m, 1H), 2.02–1.85 (m, 4H), 1.85–1.72 (m, 3H), 1.68–1.62 (m, 1H). IR (cm⁻¹): 2935, 1694, 1413, 1357, 974, 746. Masa (m/z): 207 [M–H⁺].

Etapa (iv): Preparación del compuesto de fórmula (37)

El compuesto de fórmula (37) se prepara siguiendo el mismo procedimiento como se mencionó en la Etapa (x) de preparación 3, mediante el uso del compuesto de fórmula (36).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.40–7.27 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.95 (bs, 1H), 2.75–2.65 (m, 1H), 2.47 (bs, 1H), 2.50–2.42 (m, 1H), 2.28–2.15 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10–1.82 (m, 4H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.70–1.53 (m, 2H). Masa (m/z): 314 [M+H⁺].

Etapa (v): Preparación del compuesto de fórmula (38)

El compuesto de fórmula (38) se prepara siguiendo el mismo procedimiento como se mencionó en la Etapa (xiii) de preparación 3, mediante el uso del compuesto de fórmula (37).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2.72–2.65 (m, 1H), 2.52–2.47 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15–2.08 (m, 1H), 1.98–1.86 (m, 2H), 1.80–1.50 (m, 7H). Masa (m/z): 180 [M+H⁺].

Etapa (vi): Preparación del compuesto de fórmula (39)

A una solución del compuesto de fórmula (38) (173 mg, 1.0 mmol) en dimetil formamida (2.5 mL), se agregó trietilamina anhidra (0.4 mL, 2.9 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 1,4- Dibromobutano (0.17 mL, 1.2 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 26 horas. A la mezcla fría, se agregó agua (15 mL) y la solución se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se basificó con hidróxido de sodio 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el solvente se eliminó en vacío hasta sequedad para dar el compuesto de fórmula (39) (R₅ = Pirrolidin–1–ilo) (117 mg). Rendimiento: 52 %.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2.80–2.68 (m, 4H), 2.68–2.63 (m, 1H), 2.53–2.48 (m, 1H), 2.24–2.19 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.0–1.90 (m, 2H), 1.90–1.50 (m, 11H); Masa (m/z): 234 [M+H⁺].

Etapa (vii): Preparación del compuesto de fórmula (40)

A una solución agitada de hidróxido de sodio (6.3 gramos, 158.0 mmol), agua (54.0 mL) y 1, 4 dioxano (7 mL) a 0 °C se agregó bromo (3.2 mL, 59.0 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Así formada la solución de hipobromito se agregó gota a gota a una solución agitada del compuesto de fórmula (39) (R₅ = Pirrolidin–1–ilo) (3.0 gramos, 10.53 mmol) en 1,4–dioxano (14 mL) a temperatura de baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se acidificó (pH 2–3) con ácido clorhídrico 5N y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se evaporó hasta sequedad y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (40) (R₅ = Pirrolidin–1–il) (2.27 gramos). Rendimiento: 75 %.

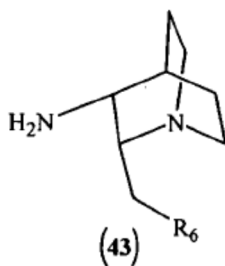
¹H-RMN (CDCl₃): δ 11.69 (bs, 1H), 3.70–3.56 (m, 2H), 3.05–2.92 (m, 2H), 2.90–2.83 (m, 1H), 2.66–2.58 (m, 1H), 2.40–2.20 (m, 3H), 2.18–1.60 (m, 11H). Masa (m/z): 236 [M+H⁺].

Etapa (viii): Preparación del compuesto de fórmula (41)

A la solución agitada del compuesto de fórmula (40) (R₅ = Pirrolidin–1–il) (3.0 gramos, 10.45 mmol) cloroformo (21 mL) se agregó ácido sulfúrico concentrado (4.2 mL, 78.9 mmol) y luego se agregó en porciones azida de sodio sólido (2.38 g, 36.6 mmol), de tal manera que la temperatura de la reacción no suba por encima 40 °C. Después de se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 45 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se basificó con solución de hidróxido de sodio al 50 % y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre hidróxido de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto de fórmula (41) (R₅ = Pirrolidin–1–il) como sólido blancuzco (2.0 gramos). Rendimiento: 76 %.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2.80–2.60 (m, 4H), 2.40–2.33 (m, 1H), 2.15–2.06 (m, 1H), 2.0–1.92 (m, 1H), 1.90–1.40 (m, 13H). Masa (m/z): 207 [M+H⁺].

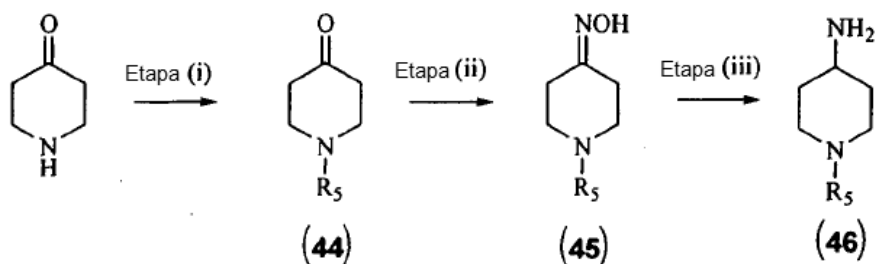
Preparación 7: Preparación del compuesto de fórmula (43)



A una solución agitada de 2-[(2-piridinil)metil]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (42) (1 gram, 4.6 mmol, 1 equivalente) en metanol seco (6.6 mL), bajo nitrógeno, se agregó una solución 1 M de cloruro de zinc en éter (0.9 mL, 0.9 mmol, 0.2 equivalentes). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, esta mezcla se trató con formiato de amonio sólido (3.48 gramos, 55.37 mmol, 11.96 equivalentes). Después de agitar otra hora a temperatura ambiente, se agregó en porciones cianoborohidruro de sodio sólido (0.581 gramos, 9.2 mmol, 2 equivalentes). La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante la noche y se terminó por adición de agua (5 mL). La reacción detenida se sometió a partición entre hidróxido de sodio 5 M (10 mL) y cloroformo (20 mL). La capa acuosa se extrajo con cloroformo (20 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. Esto dejó 2.97 gramos de producto de goma de color amarillo (43, R_6 = 2-Piridinil). El análisis por GC-MS indicó que el producto era una mezcla 90:10 de las aminas cis y trans, junto con una traza del correspondiente alcohol. Rendimiento: 98 %.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 3.15–2.70 (m, 8H), 2.0–1.30 (m, 5H); Masa (m/z): 218 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Preparación 8: Preparación del compuesto de fórmula (46)



Etapa (i): Preparación del compuesto de fórmula (44)

A una solución agitada de sal de clorhidrato de piperidin-4-ona (3.6 gramos, 26.5 mmol) en acetonitrilo (106 mL) se agregó carbonato de cesio (25.9 gramos, 79.7 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, clorobutano (4.16 mL, 39.85 mmol) seguido por yoduro de sodio (11.96 gramos, 79.7 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y se filtró a través de almohadilla de celita. El filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (44) (R_5 = n-butil) (2.92 gramos). Rendimiento: 71 %.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 2.85–2.70 (m, 4H), 2.55–2.40 (m, 6H), 1.60–1.50 (m, 2H), 1.45–1.30 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H). Masa (m/z): 156 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Etapa (ii): Preparación del compuesto de fórmula (45)

A una solución del compuesto de fórmula (44) (R_5 = n-butil) (2.9 gramos, 18.7 mmol) piridina (2.5 mL, 32.1 mmol) en etanol (85 mL) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (2.23 gramos, 32.1 mmol) y se sometió a reflujo durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida; el producto crudo se disolvió en agua y se extrajo con

amoniaco metanólico al 10 % en cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto oxima de fórmula (45) ($R_5 = n$ -butil) (2.0 gramos). Rendimiento: 63.0 %.

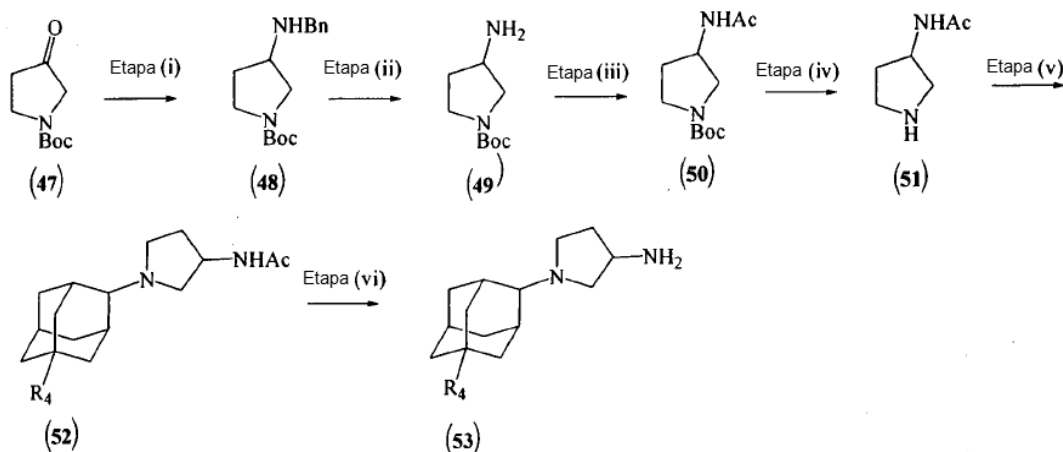
^1H -RMN (CDCl_3): δ 7.22 (bs, 1H), 2.80–2.55 (m, 6H), 2.50–2.35 (m, 4H), 1.60–1.50 (m, 2H), 1.40–1.30 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). Masa (m/z): 171 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Etapa (iii): Preparación del compuesto de fórmula (46)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (45) ($R_5 = n$ -butil) (1.6 gramos, 9.39 mmol) en n -propanol (37 mL) se agregó en porciones sodio metálico (2.3 gramos, 100 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con n -propanol, agua y se agitó durante 30 minutos. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel para obtener el compuesto amina de fórmula (45) ($R_5 = n$ -butil) (1.0 gramos). Rendimiento: 68 %.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 2.95–2.83 (m, 2H), 2.73–2.60 (m, 1H), 2.40–2.27 (m, 2H), 2.10–1.93 (m, 2H), 1.90–1.80 (m, 2H), 1.55–1.25 (m, 6H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). Masa (m/z): 157 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Preparación 9: Preparación del compuesto de fórmula (53)



Etapa (i): Preparación del compuesto de fórmula (48)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (47) (1.0 gram, 5.44 mmol) en diclorometano (22 mL) enfriada a 0 °C se agregó bencilamina (0.62 mL, 5.72 mmol), ácido acético (0.3 mL, 5.44 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (1.8 gramos, 8.51 mmol). La reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 7 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio después de enfriar la reacción hasta 0 °C. Las dos capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con diclorometano, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo, así obtenido, se purificó mediante cromatografía de columna instantánea en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (48) (1.18 gramos). Rendimiento: 79 %.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7.40–7.20 (m, 5H), 3.81 (s, 2H), 3.65–3.42 (m, 2H), 3.42–3.28 (m, 2H), 3.25–3.08 (m, 1 H), 2.12–2.02 (m, 1H), 1.83–1.70 (m, 1 H), 1.46 (s, 9H). Masa (m/z): 277 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Etapa (ii): Preparación del compuesto de fórmula (49)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (48) (1.15 gramos, 4.16 mmol) en metanol (16.6 mL) se agregó 10 % de Pd/C (345 mg). La presión de hidrógeno se aplicó a través de un globo de doble capa y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de celita y el filtrado se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (49) (640 mg). Rendimiento: 82 %.

^1H -RMN (CDCl_3): δ 3.65–3.45 (m, 3H), 3.45–3.33 (m, 1H), 3.20–3.0 (m, 1H), 2.12–2.02 (m, 1H), 1.80–1.65 (m, 1H), 1.46 (s, 9H). Masa (m/z): 187 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Etapla (iii): Preparación del compuesto de fórmula (50)

5 A una solución agitada del compuesto de fórmula (49) (620 mg, 3.33 mmol) en diclorometano (13 mL) enfriada a 0 °C se agregó trietilamina (0.69 mL, 5.0 mmol), 4-dimetilaminopiridina (6.5 mg, 0.5 mmol) y anhídrido acético (0.35 mL, 3.66 mmol). Después de agitar la reacción durante 1 hora, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto de fórmula (50) (759 mg). Rendimiento: 100 %.

10 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 5.54 (bs, 1H), 4.52–4.42 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 11.4, 6.1$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.18 (dd, $J = 11.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.22–2.10 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.47 (s, 9H). Masa (m/z): 229 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Etapla (iv): Preparación del compuesto de fórmula (51)

15 Al compuesto de fórmula (50) enfriada a 0 °C se agregó una solución de clorhidrato seca en isopropanol (3M, 5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora; los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se trituró con hexano seguido por éter para obtener el compuesto de fórmula (51) como sal de clorhidrato (506 mg.). Rendimiento: 93 %.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.39 (bs, 1H), 9.34 (bs, 1H), 8.34 (bs, 1H), 4.28–4.18 (m, 1H), 3.33–3.22 (m, 2H), 3.22–3.12 (m, 1H), 3.0–2.88 (m, 1H), 2.10–2.0 (m, 1H), 1.85–1.72 (m, 1H), 1.80 (s, 3H). Masa (m/z): 129 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Etapla (v): Preparación del compuesto de fórmula (52)

20 El compuesto de fórmula (52) ($\text{R}_4 = \text{H}$) se prepara siguiendo el mismo procedimiento como se mencionó en la Etapa (i) de preparación 9, mediante el uso del compuesto de fórmula (51). Rendimiento: 52 %.

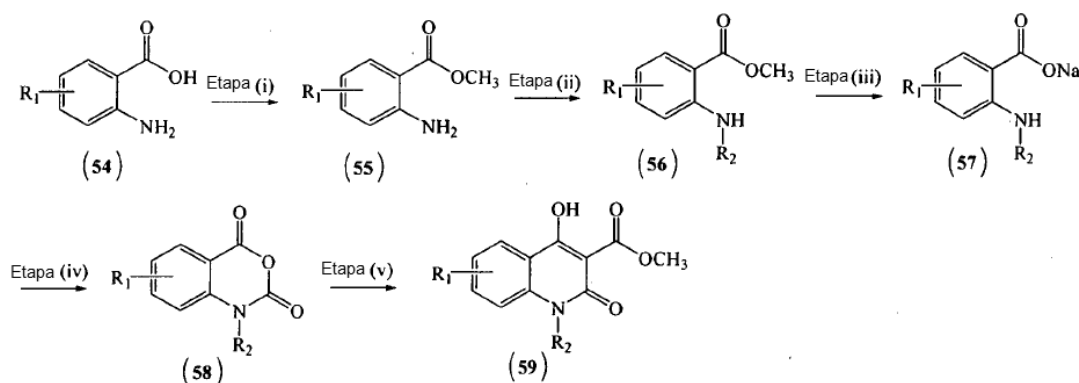
^1H -RMN (CDCl_3): δ 5.81 (bs, 1H), 4.55–4.40 (m, 1H), 3.0–2.80 (m, 1H), 2.75–2.60 (m, 1H), 2.50–2.35 (m, 1H), 2.30–2.0 (m, 5H), 1.98 (s, 3H), 2.0–1.75 (m, 6H), 1.75–1.60 (m, 5H), 1.50–1.40 (m, 2H). Masa (m/z): 263 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Etapla (vi): Preparación del compuesto de fórmula (53)

25 Al compuesto de fórmula (52) ($\text{R}_4 = \text{H}$) (249 mg, 0.95 mmol) se agregó una solución 6N de ácido clorhídrico (4 mL) y la reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el producto crudo se diluyó con amoníaco en metanol y se filtraron las sales inorgánicas. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto de fórmula (53) ($\text{R}_4 = \text{H}$) (208 mg). Rendimiento: 100 %.

30 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.56 (bs, 2H), 3.70–3.60 (m, 1H), 2.83–2.70 (m, 1H), 2.68–2.52 (m, 2H), 2.38–2.25 (m, 1H), 2.20–2.02 (m, 4H), 1.90–1.83 (m, 2H), 1.83–1.60 (m, 9H), 1.40–1.30 (m, 2H). IR(cm^{-1}): 3313, 3103, 2985, 2909, 2848, 2523, 1601, 1579, 1495, 1444, 1382, 1217, 1158, 1145, 1068, 1046, 1031, 877. Masa (m/z): 221 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Preparación 10: Preparación del compuesto de fórmula (59)



Etapla (i): Preparación del compuesto de fórmula (55)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (54) ($R_1 = H$) (12.9 gramos, 94.06 mmol) en metanol (188 mL) enfriada a 0 °C se agregó cloruro de tionilo (27.4 mL, 376.2 mmol) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y luego se sometió a reflujo durante 18 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida; el residuo se diluyó con acetato de etilo y se enfrió hasta temperatura del baño de hielo. Se agregó una solución acuosa al 10 % bicarbonato de sodio y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto de fórmula (55) ($R_1 = H$) (12.2 gramos, 85.8 % de rendimiento).

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.70–6.60 (m, 2H), 5.90–5.50 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H). Masa (m/z): 152 [$M+H^+$].

10 Etapa (ii): Preparación del compuesto de fórmula (56)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (55) ($R_1 = H$) (13.2 gramos, 87.3 mmol) en diclorometano (174 mL) enfriada a 0 °C se agregó ácido acético (10 mL, 174 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (64.1 mL, 523.6 mmol). Después de agitar durante 15 minutos a la misma temperatura, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (30.3 gramos, 143.2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 %, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (56) ($R_1 = H$, $R_2 =$ isopropil) (12.2 gramos). Rendimiento: 73 %.

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.34 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80–3.65 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). Masa (m/z): 194 [$M+H^+$].

20 Etapa (iii): Preparación del compuesto de fórmula (57)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (56) ($R_1 = H$, $R_2 =$ isopropil) (12.2 gramos, 63.1 mmol) en mezcla 1:2 de metanol y agua (126 mL) enfriada a 0 °C se agregó hidróxido de sodio (2.5 gramos, 63.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y luego se sometió a reflujo durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se secó bajo vacío a 70 °C durante varias horas para obtener el compuesto de fórmula (57) ($R_1 = H$, $R_2 =$ isopropil) (12.4 gramos). Rendimiento: 97.7 %.

1H NMR (D_2O): δ 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.62–3.50 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H). Masa (m/z): 178 [$M-H^+$].

25 Etapa (iv): Preparación del compuesto de fórmula (58)

A una suspensión agitada del compuesto de fórmula (57) ($R_1 = H$, $R_2 =$ isopropil) (5.1 gramos, 25.3 mmol) en diclorometano seco (25 mL) enfriada a 0 °C se agregó trifosgeno (15 gramos, 50.56 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se agregó agua y diclorometano y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el compuesto de fórmula (58) ($R_1 = H$, $R_2 =$ isopropil) (6.25 gramos, masa cruda), que se tomó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.82–4.75 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H). Masa (m/z): 206 [$M+H^+$].

30 Etapa (v): Preparación del compuesto de fórmula (59)

A una solución agitada del compuesto de fórmula (58) ($R_1 = H$, $R_2 =$ isopropil) (6.25 gramos, masa cruda obtenida en la reacción anterior) en dimetilformamida seca enfriada a 0 °C se agregó dimetilmalonato (5.2 mL, 45.6 mmol) e hidruro de sodio (60 % dispersado en aceite mineral, 2.0 gramos, 50.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y luego a 100 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y la masa cruda se diluyó con mezcla de hielo-agua. Así la mezcla obtenida se acidificó con solución de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea en sílica gel para obtener el compuesto de fórmula (59) ($R_1 = H$, $R_2 =$ isopropil) (2.6 gramos) Rendimiento: 39 % durante 2 etapas.

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 14.05 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.90–5.10 (bs, 1 H), 4.04 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H). Masa (m/z): 262 [$M+H^+$].

50 Ejemplo 1: Preparación de clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il) propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida

A una solución agitada del compuesto de fórmula (59) ($R_1 = H$, $R_2 = \text{isopropil}$) (305 mg, 1.15 mmol) en tolueno (11 mL) se agregó el compuesto de fórmula (8) (453.6 mg, 2.29 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea en sílica gel y el producto se trató con HCl isopropanólico para obtener clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida (384 mg). Rendimiento: 77 %.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 17.26 (s, 1H), 10.44 (bs, 1H), 9.33 (bs, 1H), 8.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.50–5.10 (bs, 1H), 3.60 (bs, 2H), 3.50–3.40 (m, 2H), 3.40–3.30 (m, 2H), 2.25–2.10 (m, 4H), 2.05–1.90 (m, 6H), 1.78 (bs, 2H), 1.75–1.68 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); IR (cm⁻¹): 3425, 3220, 2938, 2724, 2635, 2571, 2500, 1640, 1571, 1499, 1416, 1335, 1189, 1008, 761; Masa (m/z): 424 [M+H⁺].

Ejemplo 2: Preparación de clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida

A una solución agitada del compuesto de fórmula (59) ($R_1 = H$, $R_2 = \text{isobutil}$) (141 mg, 0.54 mmol) en tolueno (5 mL) se agregó carbonato de potasio (71.3 mg, 0.512 mmol) y el compuesto de fórmula (8) (100.1 mg, 0.512 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea en sílica gel y el producto se trató con HCl isopropanólico para obtener clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida (159.4 mg). Rendimiento: 68 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 17.32 (s, 1H), 10.45 (bs, 1H), 9.35 (bs, 1H), 8.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.65–3.58 (m, 2H), 3.50–3.40 (m, 2H), 3.40–3.25 (m, 2H), 2.25–2.05 (m, 5H), 2.05–1.87 (m, 6H), 1.78 (bs, 2H), 1.72–1.65 (m, 2H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). IR (cm⁻¹): 3397, 3218, 2950, 2936, 2439, 1642, 1569, 1499, 1413, 1183, 1017, 763, 670. Masa (m/z): 438 [M+H⁺].

Ejemplo 3: Preparación de N-[1-(Triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)pirrolidin-3-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida

A una solución agitada de fórmula (59) ($R_1 = H$, $R_2 = \text{isopropil}$) (108.3 mg, 0.41 mmol) en dimetilformamida seca (2.5 mL) se agregó carbonato de potasio (57 mg, 0.42 mmol), el compuesto de fórmula (53) (100 mg, 0.45 mmol) y la reacción se calentó hasta 130–135 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se diluyó con agua y se extrajo con éter. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea en sílica gel para obtener N-[1-(Triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)pirrolidin-3-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida (54 mg). Rendimiento: 29 %.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 17.16 (s, 1H), 10.60 (bs, 1H), 8.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75–7.50 (m, 2H), 7.40–7.20 (m, 1H), 5.80–5.10 (bs, 1H), 4.65–4.52 (m, 1H), 2.90–2.75 (m, 2H), 2.70–2.60 (m, 1H), 2.55–2.42 (m, 1H), 2.40–2.15 (m, 4H), 2.0–1.90 (m, 2H), 1.90–1.75 (m, 4H), 1.75–1.20 (m, 7H), 1.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); IR (cm⁻¹): 3190, 2904, 2848, 2786, 1910, 1639, 1547, 1410, 1323, 1172, 995, 747, 704. Masa (m/z): 450 [M+H⁺].

Ejemplos 4 – 27:

Los compuestos de los Ejemplos 4–27 se prepararon siguiendo los procedimientos como se describe en los Ejemplos 1 a 3, con algunas variaciones no críticas

4.	N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1. ^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 17.26 (s, 1H), 10.42 (bs, 1H), 8.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.40–5.10 (bs, 1H), 5.0 (bs, 1H), 3.85–3.72 (m, 2H), 3.50–3.40 (m, 2H), 3.30–3.20 (m, 2H), 2.25–1.90 (m, 7H), 1.80–1.70 (m, 4H), 1.65–1.50 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). IR (cm ⁻¹): 3482, 3425, 2943, 2872, 2483, 1638, 1572, 1419, 1338, 1190, 1140, 1108, 1020, 762. Masa (m/z): 440 [M+H ⁺].
----	---	---

5.	Clorhidrato de N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1. ^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 17.28 (bs, 1H), 10.45 (bs, 1H), 9.84 (bs, 0.5H), 9.70 (bs, 0.5H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.90–7.70 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 4H), 7.30–7.20 (m, 1H), 5.70–5.10 (bs, 1H), 3.88–3.80 (m, 2H), 3.54–3.30 (m, 4H), 2.48–1.93 (m, 12H), 1.80–1.70 (m, 1H), 1.55 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 7.3 Hz, 3H); IR (cm ⁻¹): 3419, 3223, 2938, 2572, 2504, 1632, 1567, 1497, 1447, 1401, 1333, 1173, 1109, 1004, 808, 758, 701; Masa (m/z): 499 [M+H ⁺].
6.	N-[(1,4-Diazatriciclo[4.3.1. ^{1,3,8}]undec-4-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 16.68 (s, 1H), 10.54 (bs, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.80–5.70 (m, 1H), 4.30–3.80 (m, 6H), 3.65–3.50 (m, 6H), 2.85–2.75 (m, 1H), 2.70–2.60 (m, 1H), 2.45–2.15 (m, 5H), 2.10–2.0 (m, 2H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 6H). IR (cm ⁻¹): 3482, 3425, 2943, 2872, 2483, 1638, 1572, 1419, 1338, 1190, 1140, 1108, 1020, 762. Masa (m/z): 439 [M+H ⁺].
7.	N-[(2-Azatriciclo[3.3.1. ^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isobutil-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 17.17 (bs, 1H), 10.57 (bs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.80–5.10 (bs, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70–3.45 (m, 2H), 3.30–2.70 (m, 4H), 2.40–1.90 (m, 6H), 1.90–1.75 (m, 4H), 1.70–1.40 (m, 10H). IR (cm ⁻¹): 3192, 2910, 2860, 2782, 1612, 1544, 1410, 1312, 1189, 995, 756, 703. Masa (m/z): 454, 460 [M+H ⁺].
8.	N-[(2-Azatriciclo[3.3.1. ^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-6-cloro-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 17.36 (bs, 1H), 10.36 (bs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.60–7.48 (m, 2H), 5.60–5.10 (bs, 1H), 3.70–3.50 (m, 2H), 3.15–2.70 (m, 4H), 2.40–1.96 (m, 6H), 1.96–1.80 (m, 4H), 1.70–1.30 (m, 10H). IR (cm ⁻¹): 3170, 2911, 2848, 2775, 1639, 1538, 1408, 1311, 1172, 990, 757, 701. Masa (m/z): 458, 460 [M+H ⁺].
9.	N-[(2-Azatriciclo[3.3.1. ^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-6-fluoro-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 17.11 (bs, 1H), 10.47 (bs, 1H), 7.88 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40–7.34 (m, 1H), 5.70–5.10 (bs, 1H), 3.60–3.45 (m, 2H), 3.30–2.80 (m, 4H), 2.40–2.0 (m, 6H), 1.90–1.40 (m, 14H). IR (cm ⁻¹): 3192, 2898, 2862, 2786, 1910, 1618, 1544, 1408, 1343, 1172, 995, 756, 699. Masa (m/z): 442 [M+H ⁺].
10.	N-[(2-Azatriciclo[3.3.1. ^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-6-bromo-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 17.33 (s, 1H), 10.37 (bs, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.70–5.10 (bs, 1H), 3.60–3.50 (m, 2H), 3.25–2.75 (m, 4H), 2.40–2.0 (m, 6H), 1.98–1.50 (m, 14H). IR (cm ⁻¹): 3182, 2911, 2872, 2785, 1911, 1622, 1535, 1410, 1323, 1172, 995, 756, 703. Masa (m/z): 502, 504 [M+H ⁺].
11.	N-[(2-Azatriciclo[3.3.1. ^{1,3,7}]dec-2-il)propil]-6-amino-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 17.13 (s, 1H), 10.54 (bs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.80–5.10 (bs, 1H), 3.80–3.70 (m, 2H), 3.55–3.46 (m, 2H), 2.98–2.90 (m, 2H), 2.90–2.78 (m, 2H), 2.18–2.08 (m, 4H), 2.05–1.97 (m, 2H), 1.90–1.50 (m, 14H). IR (cm ⁻¹): 3191, 2903, 2847, 2785, 1908, 1638, 1546, 1406, 1323, 1179, 997, 757, 701. Masa (m/z): 439 [M+H ⁺].

12.	N-[2-(Piridin-3-il metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 16.92 (s, 1H), 10.72 (bd, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 5.80-5.30 (bs, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.05-2.80 (m, 5H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.08-2.0 (m, 1H), 1.88-1.45 (m, 4H), 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 6H). IR (cm ⁻¹): 3164, 2901, 2842, 2781, 1919, 1633, 1544, 1412, 1320, 1179, 990, 757, 699. Masa (m/z): 447 [M+H ⁺].
13.	N-[2-(Piridin-2-il metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 16.81 (s, 1H), 10.67 (bs, 1H), 8.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.70-7.45 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.0-6.92 (m, 1H), 5.90-5.40 (bs, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 1H), 3.30-3.0 (m, 5H), 3.0-2.82 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.98-1.70 (m, 3H), 1.64 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.65-1.55 (m, 1H). IR (cm ⁻¹): 3424, 2972, 2937, 2801, 2667, 2600, 1963, 1637, 1564, 1493, 1471, 1336, 1167, 944, 779, 762, 752, 717. Masa (m/z): 447 [M+H ⁺].
14.	N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1 ^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 17.26 (s, 1H), 10.45 (bs, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.80-5.30 (bs, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.25-2.05 (m, 4H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.85-1.40 (m, 2H), 1.63 (d, J = 7.1 Hz, 6H). IR (cm ⁻¹): 3568, 3560, 3368, 3199, 2928, 2911, 2856, 2162, 1933, 1636, 1555, 1336, 1307, 1185, 1017, 805, 746, 721. Masa (m/z): 396 [M+H ⁺].
15.	N-(2-Isopropil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 17.30 (s, 1H), 10.45 (bs, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.90-5.10 (bs, 1H), 3.70-3.40 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 1H), 2.65-2.40 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.80-1.50 (m, 14H). IR (cm ⁻¹): 3178, 2922, 2819, 2772, 1933, 1621, 1512, 1421, 1319, 1167, 989, 757, 701. Masa (m/z): 424 [M+H ⁺].
16.	N-(2-Bencil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (CD ₃ OD): δ 10.66 (bs, 1H), 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 1H), 5.70-5.10 (bs, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.75-3.55 (m, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 6H). IR (cm ⁻¹): 3182, 2909, 2871, 2745, 1912, 1623, 1538, 1417, 1312, 1183, 990, 756, 700. Masa (m/z): 446 [M+H ⁺].
17.	Clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il) etil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 16.96 (s, 1H), 10.48 (bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.50-5.10 (bs, 1H), 3.85-3.65 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 4H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 6H). IR (cm ⁻¹): 3360, 3176, 2932, 2470, 1637, 1566, 1492, 1450, 1410, 1174, 1013, 803, 752. Masa (m/z): 410 [M+H ⁺].

18.	Clorhidrato de N-(2-Butil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 17.0 (s, 1H), 10.64 (bs, 1H), 9.90 (bs, 0.5H), 9.80 (bs, 0.5H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.70–5.10 (bs, 1H), 7.77 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.85–3.75 (m, 2H), 3.33–3.23 (m, 2H), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.62–2.52 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.30–2.15 (m, 6H), 1.95–1.88 (m, 1H), 1.75–1.60 (m, 3H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.42–1.32 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H). IR (cm ⁻¹): 3334, 3119, 2954, 2466, 1645, 1571, 1487, 1442, 1410, 1166, 1019, 801, 756. Masa (m/z): 438 [M+H ⁺].
19.	Clorhidrato de N-(2-Etil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-5-il metil)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 17.29 (s, 1H), 10.53 (bs, 1H), 9.56 (bs, 0.5H), 9.24 (bs, 0.5H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.70–5.15 (bs, 1H), 3.72–3.65 (m, 2H), 3.30–3.20 (m, 4H), 2.20–1.95 (m, 5H), 1.85–1.70 (m, 3H), 1.70–1.50 (m, 3H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H). IR (cm ⁻¹): 3368, 3166, 2945, 2480, 1640, 1572, 1487, 1448, 1410, 1174, 1012, 803, 756. Masa (m/z): 424 [M+H ⁺].
20.	Clorhidrato de N-(1-Butil piperidin-4-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 17.03 (s, 1H), 10.44 (bs, 1H), 9.89 (bs, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.70–5.10 (bs, 1H), 4.15–4.0 (m, 1H), 3.60–3.50 (m, 2H), 3.15–2.98 (m, 4H), 2.20–2.10 (m, 2H), 1.95–1.80 (m, 2H), 1.70–1.58 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.40–1.25 (m, 2H), 0.91 (t, J = 6.9 Hz, 3H). IR (cm ⁻¹): 3494, 3389, 2962, 2936, 2646, 2530, 1636, 1567, 1399, 1251, 1174, 949, 768, 752. Masa (m/z): 386 [M+H ⁺].
21.	N-[(1-(Pirrolidin-1-il)tríciclo[3.3.1.0 ^{3,7}]nonan-3-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 17.34 (bs, 1H), 10.62 (bs, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70–7.50 (m, 2H), 7.30–7.20 (m, 1H), 5.90–5.10 (bs, 1H), 3.0–2.70 (m, 2H), 2.70–2.63 (m, 1H), 2.60–2.35 (m, 3H), 2.18–1.70 (m, 10H), 1.70–1.45 (m, 10H). IR (cm ⁻¹): 3424, 3230, 2952, 2604, 2485, 1636, 1561, 1412, 1334, 1184, 767, 702. Masa (m/z): 436 [M+H ⁺].
22.	N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-6-nitro-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ 17.10 (bs, 1H), 10.25 (bs, 1H), 9.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.70–5.10 (bs, 1H), 3.60–3.50 (m, 2H), 3.02–2.90 (m, 2H), 2.90–2.78 (m, 2H), 2.20–2.08 (m, 4H), 2.06–1.96 (m, 2H), 1.90–1.80 (m, 4H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.60–1.50 (m, 4H). Masa (m/z): 469 [M+H ⁺].
23.	Clorhidrato de N-(2-Azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (D ₂ O): δ 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.40–5.20 (bs, 1H), 5.0–4.90 (bs, 1H), 4.10–4.0 (m, 1H), 3.90–3.84 (m, 1H), 2.37–2.25 (m, 1H), 2.20–2.02 (m, 2H), 2.02–1.70 (m, 10H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H). Masa (m/z): 382 [M+H ⁺].
24.	Clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il) propil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 17.28 (bs, 1H), 10.44 (bs, 1H), 9.48 (bs, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.62–3.56 (m, 2H), 3.52–3.40 (m, 2H), 3.35–3.20 (m, 2H), 2.23–2.12 (m, 4H), 2.07–1.88 (m, 6H), 1.80–1.75 (m, 2H), 1.75–1.65 (m, 2H). Masa (m/z): 396 [M+H ⁺].

25.	Clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 17.45 (bs, 1H), 10.39 (bs, 1H), 9.31 (bs, 1H), 8.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45–7.30 (m, 3H), 7.30–7.15 (m, 3H), 5.60–5.50 (bs, 2H), 3.66–3.58 (m, 2H), 3.53–3.42 (m, 2H), 3.40–3.25 (m, 2H), 2.27–2.10 (m, 4H), 2.05–1.88 (m, 6H), 1.83–1.77 (m, 2H), 1.75–1.65 (m, 2H). Masa (m/z): 472 [M+H ⁺].
26.	Clorhidrato de N-[(4-(Morfolin-4-il)ciclohexil)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 17.29 (bs, 1H), 10.48 (bs, 1H), 10.35 (bs, 1H), 8.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.70–5.10 (bs, 1H), 4.0–3.93 (m, 2H), 3.88–3.75 (m, 3H), 3.45–3.30 (m, 2H), 3.30–3.18 (m, 1H), 3.18–3.03 (m, 2H), 2.25–2.05 (m, 4H), 1.75–1.55 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.50–1.35 (m, 2H). IR (cm ⁻¹): 3504, 3383, 3235, 2938, 2867, 2603, 1633, 1566, 1455, 1405, 1340, 1176, 1126, 988, 772. Masa (m/z): 414 [M+H ⁺].
27.	Clorhidrato de N-(4-(Pirrolidin-1-il)ciclohexil)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ 17.28 (bs, 1H), 11.25 (bs, 1H), 10.35 (bs, 1H), 8.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.70–5.10 (bs, 1H), 3.90–3.76 (m, 1H), 3.56–3.45 (m, 2H), 3.20–3.0 (m, 3H), 2.20–1.90 (m, 6H), 1.90–1.80 (m, 2H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.60–1.45 (m, 4H). IR (cm ⁻¹): 3416, 3217, 2930, 2775, 1636, 1563, 1453, 1410, 1335, 1177, 746. Masa (m/z): 398 [M+H ⁺].

Ejemplos 28–71:

5 La persona experta en la técnica puede preparar los compuestos de los Ejemplos 28–71 siguiendo los procedimientos descritos más arriba.

28.	N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
29.	N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-5-il)-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
30.	N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
31.	N-[2-(Piridin-2-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
32.	N-[2-(Piridin-2-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
33.	N-[2-(Piridin-2-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
34.	N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
35.	N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
36.	N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-il metil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
37.	N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida

38.	N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopentil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
39.	N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
40.	N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
41.	N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
42.	N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
43.	N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopentil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
44.	N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
45.	N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
46.	N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
47.	N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
48.	N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
49.	N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
50.	N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
51.	N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(2-metilbencil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
52.	N-[1-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)piperidin-4-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
53.	N-[1-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
54.	N-[1-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)piperidin-4-il]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
55.	N-[1-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
56.	N-(1-Fenil piperidin-4-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
57.	N-[(1-(Pirrolidin-1-il)tricyclo[3.3.1.0 ^{3,7}]nonan-3-il)-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
58.	N-[(1-(Pirrolidin-1-il)tricyclo[3.3.1.0 ^{3,7}]nonan-3-il)-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
59.	N-[(1-(Pirrolidin-1-il)tricyclo[3.3.1.0 ^{3,7}]nonan-3-il)-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
60.	N-[(1-(Pirrolidin-1-il)tricyclo[3.3.1.0 ^{3,7}]nonan-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
61.	N-[(1-(Pirrolidin-1-il)tricyclo[3.3.1.0 ^{3,7}]nonan-3-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida

62.	N-[(1-(Pirrolidin-1-il) tríciclo[3.3.1.0, ^{3,7}]nonan-3-il)-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
63.	N-[(1-(Pirrolidin-1-il) tríciclo[3.3.1.0 ^{3,7}]nonan-3-il)-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
64.	N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-5-ilmetil)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
65.	N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-5-ilmetil)-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
66.	N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-5-ilmetil)-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
67.	N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-5-ilmetil)-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
68.	N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-5-ilmetil)-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
69.	N-(2-Etil-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-5-ilmetil)-1-ciclopentil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
70.	N-[(5-Metoxi-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida
71.	N-[(5-Butoxi-2-azatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida

Ensayos biológicos

Ejemplo 72: Determinación de los valores de EC₅₀ para el receptor 5-HT₄:

5 Una línea de células CHO estable que expresa receptor 5-HT₄ humana recombinante y el sistema reportero pCRE-Luc se utilizó para el ensayo basado en células. El ensayo ofrece una metodología con base en no radioactivo para determinar el enlazamiento de un compuesto a GPCRs. En este ensayo específico, se mide el nivel de AMP cíclico intracelular que está modulado por la activación o inhibición del receptor. Las células recombinantes albergan gen informador de luciferasa bajo el control del elemento de respuesta a cAMP.

10 Las células anteriores se cultivaron en placas de 96 pozos de fondo claro transparente en medio Hams F12 que contenía suero bovino fetal al 10% (FBS). Antes de la adición de compuestos o agonista estándar, las células fueron privadas de suero durante la noche. Se agregaron concentraciones crecientes de los compuestos de prueba en medio OptiMEM a las células. La incubación se continuó a 37° C en una incubadora de CO₂ durante 4 horas. El medio se eliminó y las células se lavaron con solución salina regulada con fosfato. Las células se sometieron a lisis y la actividad de luciferasa se midió en un Luminómetro. Las unidades de luminiscencia se graficaron contra las concentraciones de compuestos utilizando el software GraphPad. Los valores de EC₅₀ de los compuestos se definieron como la concentración requerida en la estimulación de la actividad de luciferasa por 50%.

Ejemplo Número	EC ₅₀ (nM)
1.	230
2.	4021
3.	1109
4.	421
5.	1603
6.	667
7.	1000
8.	3077
9.	935

10.	2799
11.	3001
12.	972
13.	462
14.	307
15.	2728
16.	3915
17.	1146
18.	958
19.	645
20.	77
21.	476

Referencias de literatura: Jeanne. M et al., Isolation of the serotonergic 5-HT₄ receptor from human heart and comparative analysis of its pharmacological profile in C6–glial and CHO cell lines,. Br.J.Pharmacol. 2001, 129, 771–781; Evgeni.G et al., 5–Hydroxytryptamine 4(a) Receptor is coupled to the G α Subunit of Heterotrimeric G13 Protein, J. Biol. Chem. 2002, 277(23), 20812–20819.

Ejemplo 73: Estudio farmacocinético de roedores

Se utilizaron ratas Wistar macho (230 – 280 gramos) obtenidas de NIN (National Institute of Nutrition, Hyderabad, , India) como un animal de experimentación. De tres a cinco animales fueron alojados en cada jaula. Un día antes del día de la dosificación, las ratas Wistar macho (225 – 250 gramos) fueron anestesiadas con isoflurano para la colocación quirúrgica del catéter de la vena yugular. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. Tres ratas se dosificaron con NCE (5 mg/Kg) por vía oral y por vía intravenosa en el día 0 y el día 2.

En cada punto del tiempo se recolectó la sangre por la vena yugular. El plasma se almacenó congelado a –20°C hasta su análisis. Las concentraciones del compuesto NCE en plasma se determinaron utilizando el método LC–MS/MS. Horario de puntos de tiempo: predosis 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosificación (n = 3). Los compuestos NCE se cuantificaron en plasma por el método LC–MS/MS validado utilizando técnica de extracción en fase sólida. Los compuestos NCE se cuantificaron en el rango de calibración de 2–2000 ng/mL en el plasma. Las muestras de estudio se analizaron usando muestras de calibración en el lote las muestras en el lote y muestras de control de calidad esparcidas en el lote.

Los parámetros farmacocinéticos C_{máx}, T_{máx}, AUC_t, T_{1/2} y biodisponibilidad se calcularon mediante el modelo no compartimental utilizando el software WinNonlin versión 5.0.1.

Ejemplo Número	Cepa/ Género	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Ruta administración	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	$T_{m\acute{a}x}$ (h)	AUC_t (ng.hr/mL)	$T_{1/2}$ (b)	Biodisponibilidad (%)
1.	Wister/ Macho	5	Agua	Oral	211 ± 32	0.83 ±	801 ± 105	2.37 ±	26 ± 11
	Wister/ Macho	5	Agua	Intravenosa	1167 ± 241	0.29 0.08 ±	3023 ± 980	0.60 1.88 ±	
4.	Wister/ Macho	5	Agua	Oral	216 ± 78	0.00 0.33	547 ± 126	1.15 1.80 ±	34 ± 6
	Wister/ Macho	5	Agua	Intravenosa	803 ± 62	0.14 0.08	1661 ± 498	0.36 2.64 ±	
14.	Wister/ Macho	5	Agua	Oral	67 ± 17	0.00 0.42 ±	223 ± 50	0.89 1.67 ±	28 ± 3
	Wister/ Macho	5	Agua	Intravenosa	523 ± 57	0.14 0.08 ±	820 ± 247	0.27 3.31 ±	
						0.00		1.47	

Ejemplo 74: Estudio de penetración en el cerebro de roedor

Las ratas Wistar macho (230 – 280 gramos) obtenidas de NIN (Instituto Nacional de Nutrición, Hyderabad, India) se utilizaron como un animal de experimentación. Se alojaron tres animales en cada jaula. Los animales recibieron agua y comida ad libitum durante todo el experimento, y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad.

- 5 La penetración en el cerebro se determinó en forma discreta en ratas. Un día antes del día de la dosificación, las ratas Wistar macho (225 250 gramos) se aclimataron. Después de la aclimatación, las ratas se agruparon de acuerdo con el peso en cada grupo, 3 animales se mantuvieron en jaulas individuales y se les permitió el acceso libre a comida y agua. En cada punto de tiempo (0.5, 1, y 2 horas) $n = 3$ animales fueron utilizados.

- 10 El compuesto NCE se disolvió en agua y se administra por vía oral a (base libre) 10 mg/kg. Las muestras de sangre se extrajeron a través de, por punción cardíaca usando anestesia isofurano los animales se sacrificaron para recolectar el tejido cerebral. Se separó el plasma y las muestras de cerebro se homogeneizaron y se almacenaron congeladas a -20°C hasta su análisis. Las concentraciones del compuesto NCE en plasma y cerebro se determinaron utilizando el método LC–MS/MS.

- 15 Los compuestos NCE se cuantificaron en plasma y cerebro homogeneizado por el método LC–MS/MS validado utilizando técnica de extracción en fase sólida. Los compuestos NCE se cuantificaron en el rango de calibración de 1 a 500 ng/ml en plasma y cerebro homogeneizado. Se analizaron muestras de estudio usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad esparcidas en el lote. Se calculó el grado de la relación cerebro–sangre (C_b/C_p).

Ejemplo Número	Cepa/ Género	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Ruta de administración	Penetración en el Cerebro en Estado Estacionario(C_b/C_p)
1.	Wister/Macho	10	Agua	Oral	0.20 ± 0.04
	Wister/Macho	10	Agua	Intravenosa	
4.	Wister/Macho	10	Agua	Oral	0.66 ± 0.10
	Wister/Macho	10	Agua	Intravenosa	
14.	Wister/Macho	10	Agua	Oral	2.97 ± 0.94
	Wister/Macho	10	Agua	Intravenosa	

- 20 Ejemplo 75: Estudio de microdiálisis cerebral en roedores para posible modulación de neurotransmisores

Se usaron como animales de experimentación ratas macho Sprague Dawley (230 – 280 gramos) obtenidas de R.C.C (RCC, Hyderabad, India).

- 25 Grupo de asignación de grupo 1: Vehículo (agua; 5 mL/kg; p.o.), Grupo 2: NCE (3 mg/kg; p.o.). Procedimiento quirúrgico: Las ratas se anestesiaron con isoflurano y se colocaron en marco estereotáxico. La cánula guía (CMA/12) se colocó en la corteza frontal mediante el uso de las coordenadas siguientes AP: +3.2 mm, ML: –3.2 mm respecto de bregma y DV: –1.0 mm desde la superficie del cerebro de acuerdo con el atlas de Paxinos y Watson (1986). Mientras que el animal todavía estaba anestesiado, se insertó una sonda de microdiálisis (CMA/12, 4 mm, PAES) a través de la cánula guía y se fija en su lugar. Después del período de recuperación de la cirugía de 48 – 72 horas se mantuvo antes de someter al animal para el estudio.

- 30 En el día del experimento, los animales se transfirieron a jaulas para la aclimatación y la sonda implantada se perfusiónó con una solución de Ringer modificada compuesta de: CaCl_2 1.3 μM (Sigma), MgCl_2 1.0 μM (Sigma), KCl 3.0 μM (Sigma), NaCl 147.0 μM (Sigma), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1.0 μM y $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.2 μM (pH de 7.2) a una tasa de 1.5 μL /minuto y se dejó durante 1 hora de estabilización. Después del período de estabilización, se recolectaron cinco basales a intervalos de 20 minutos antes de la dosificación. Las muestras del dializado se recolectaron en viales de vidrio usando el recolector de fracciones refrigerado CMA/170.

- 35 El vehículo o NCE (3 mg/kg o 10 mg/kg) se administró por sonda después de que se habían recolectado cuatro fracciones. El perfundido se recolectó hasta 4 horas después de la administración.

Las concentraciones de acetilcolina en las muestras de dializado se midieron mediante el método LC–MS/MS (API 4000, MDS SCIEX). La acetilcolina se cuantifica en el rango de calibración de 0.250 a 8.004 ng/ml en dializados.

- 40 Al término de los experimentos de microdiálisis, los animales fueron sacrificados y sus cerebros fueron retirados y almacenados en una solución de formalina al 10%. Cada cerebro se cortó en secciones a 50 μ en un criostato

(Leica) teñidas y examinadas al microscopio para confirmar la colocación de la sonda. Se descartaron los datos de animales con colocación de la sonda incorrecta.

Los datos de microdiálisis se expresaron como cambios porcentuales (media $\pm$ S.E.M.) de la línea base que se definió como el valor absoluto promedio (en fM/10 μ L) de las cuatro muestras antes de la administración del fármaco.

Los efectos de NCE (3 mg/kg) y tratamientos de vehículos fueron evaluados estadísticamente mediante ANOVA de una vía seguido por pruebas de comparación múltiple de Dunnett. En todas las mediciones estadísticas, una $p < 0.05$ fue considerado significativo. El programa Graph Pad Prism evaluó estadísticamente los datos.

Ejemplo 76: Modelo de tarea de reconocimiento de objeto

Las propiedades de potenciación de la cognición de los compuestos de esta invención se estimaron usando un modelo de la cognición animal: el modelo de tarea de reconocimiento de objetos.

Se utilizaron como animales de experimentación ratas Wistar machos (230 – 280 gramos) obtenidas de N. I. N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India). Cuatro animales fueron alojados en cada jaula. Los animales se mantuvieron en un 20% de privación de alimentos antes de un día y recibieron agua ad libitum durante todo el experimento y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. Las ratas también se habituaron a arenas individuales durante 1 hora en ausencia de cualquier objeto.

Un grupo de 12 ratas recibió el vehículo (1 mL/kg) por vía oral y otro conjunto de animales recibió compuesto de la fórmula (I) por vía oral o por vía intraperitoneal, antes de una hora del ensayo de familiarización (T1) y del de elección (T2).

El experimento se llevó a cabo en un campo abierto de 50 x 50 x 50 cm, hecho de acrílico. En la fase de familiarización (T1), las ratas se colocaron individualmente en el campo abierto durante 3 minutos, en el que dos objetos idénticos (botellas de plástico, 12.5 cm de alto x 5.5 cm de diámetro) cubiertas solo de cinta adhesiva de color amarillo (a1 y a2) se posicionaron en dos esquinas adyacentes, 10 cm de las paredes. Después de 24 horas del ensayo (T1) para la prueba de memoria a largo plazo, las mismas ratas se colocaron en la misma arena, ya que se colocaron en el ensayo (T1). A las ratas en fase (T2) de elección, se les permitió explorar el campo abierto durante 3 minutos en presencia de un objeto familiar (a3) y un objeto novedoso (b) (botella de color ámbar de vidrio, 12 cm de altura y 5 cm de diámetro). Los objetos familiares presentan texturas similares, colores y tamaños. Durante el ensayo T1 y T2, la exploración de cada objeto (definida como oler, lamer, masticar o tenían vibras en movimiento, mientras que dirigían la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) se registró separadamente por cronómetro. Sentado sobre un objeto no se consideró como actividad exploratoria, sin embargo, se observó raramente.

T1 es el Tiempo total dedicado a explorar los objetos familiares (a1 + a2).

T2 es el tiempo total dedicado a explorar el objeto familiar y el objeto novedoso (a3 + b).

Se realizó la prueba de reconocimiento de objetos como se describe por Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats – Behavioural data, Behav. Brain Res., 31, 47–59.

Algunos compuestos representativos han mostrado efectos positivos que indican el aumento de viz de reconocimiento de objetos novedoso; aumento del tiempo de exploración con objeto novedoso y más alto índice de discriminación.

Ejemplo Número	Dosis mg/kg, p.o.	Media del tiempo de exploración $\pm$ S.E.M (seg)		Inferencia
		Objeto familiar	Objeto novedoso	
1.	10 mg/kg	7.87 $\pm$ 0.83	12.56 $\pm$ 1.31	Activo
4.	10 mg/kg	6.72 $\pm$ 1.92	11.86 $\pm$ 1.65	Activo
19.	1 mg/kg	8.83 $\pm$ 1.54	14.09 $\pm$ 1.56	Activo

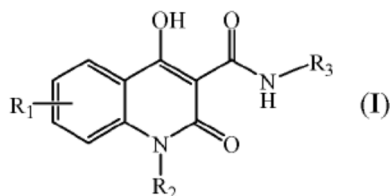
Ejemplo 77: laberinto de agua

El laberinto de agua consistió de una bañera de laberinto circular de agua rellena con agua de diámetro de 1.8 m; 0.6 m de altura. Se colocó una plataforma de 1.0 cm por debajo de la superficie del agua en el centro de uno de los cuatro cuadrantes imaginarios, que permaneció constante para todas las ratas. Las ratas se administraron con vehículo o compuesto de prueba antes del entrenamiento de adquisición y media hora después de la administración

de vehículo o compuesto de prueba; se administró escopolamina. Las ratas se bajaron suavemente, primero con los pies en el agua. A una rata se le permitió nadar durante 60 segundos para encontrar la plataforma. Si se encontró la plataforma durante este tiempo, el ensayo se detuvo y se dejó que la rata permaneciera en la plataforma durante 30 segundos antes de ser retirada del laberinto. Si no se encontró la plataforma durante el ensayo de 60 segundos, entonces la rata se colocó manualmente en la plataforma. Cada rata recibió 4 ensayos en un día. La retención de la tarea se determinó en el 5° día en el que cada animal recibió un ensayo individual de sonda de 120 segundos en la que la plataforma se removió del estanque. El tiempo empleado en el cuadrante objetivo (ms) (cuadrante en el que se colocó la plataforma durante el entrenamiento de adquisición) se calculó para el ensayo de sonda. La latencia para alcanzar la plataforma (ms), velocidad de nado (cm/s) y la longitud del camino (cm) se midió en los ensayos de adquisición.

Reivindicaciones

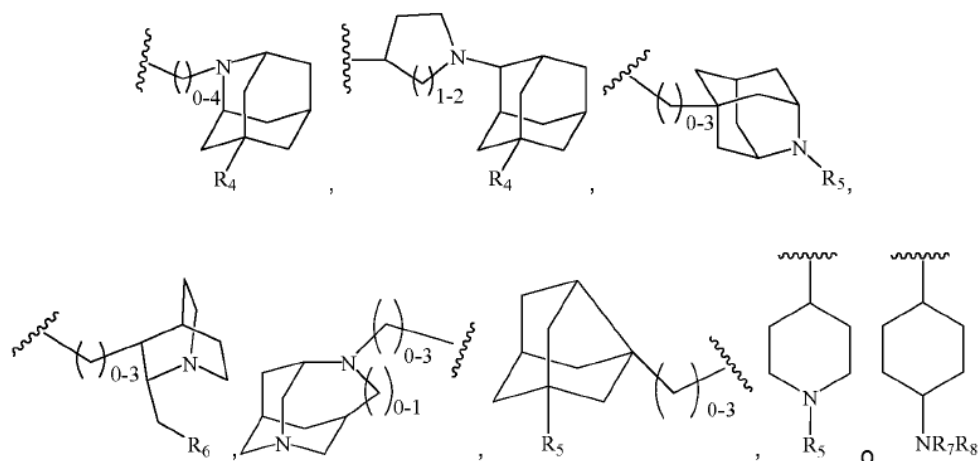
1. Un compuesto de la fórmula general (I)



5 en donde R₁ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno haloalquilo, haloalcoxi, nitro, amida, amina, ciano, carboxílico, cilcoalquilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterocíclico;

R₂ representa hidrógeno, alquilo, cilcoalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterocíclico;

R₃ representa



10 R₄ representa hidrógeno, hidroxilo, amina, alquilo, alcoxi, arilo, arilo, arilo, cilcoalquilo, cicloalcoxi, heteroarilo, heteroaralquilo o heterocíclico;

R₅ representa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heterocíclico;

R₆ representa heteroarilo;

R₇ y R₈ representan hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o heterocíclico;

15 opcionalmente R₇ y R₈ junto con el átomo de 'N' pueden formar anillos de 4 a 9 miembros, que incluyen uno o más heteroátomos seleccionados de C, O, N, S.

2. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste de:

clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

20 clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[1-(Triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)pirrolidin-3-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

- clorhidrato de N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(1,4-Diazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-4-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 5 N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isobutil-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-6-cloro-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 10 N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-6-fluoro-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-6-bromo-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-6-amino-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 15 N-[2-(Piridin-3-il metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[2-(Piridin-2-il metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 20 N-(2-Isopropil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-(2-Bencil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)etil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 25 clorhidrato de N-(2-Butil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- clorhidrato de N-(2-Etil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il metil)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- clorhidrato de N-(1-Butil piperidin-4-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 30 N-[(1-(Pirrolidin-1-il)tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-6-nitro-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- clorhidrato de N-(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 35 clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- clorhidrato de N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- clorhidrato de N-[(4-(Morfolin-4-il) ciclohexil)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 40 clorhidrato de N-(4-(Pirrolidin-1-il) ciclohexil)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il)-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

- N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-il)-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[2-(Piridin-2-ilmetil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 5 N-[2-(Piridin-2-ilmetil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[2-(Piridin-2-ilmetil)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-il]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 10 N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopentil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 15 N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 20 N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopentil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 25 N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(2-Azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 30 N-[(5-Hidroxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 35 N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[(5-Fenil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-2-oxo-1-(2-metilbencil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[1-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)piperidin-4-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- 40 N-[1-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[1-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)piperidin-4-il]-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;
- N-[1-(Tetrahidropiran-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-(1-Fenetil piperidin-4-il)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[(1-(Pirrolidin-1-il) triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-il]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

5 N-[(1-(Pirrolidin-1-il) triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-il]-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[(1-(Pirrolidin-1-il) triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-il]-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[(1-(Pirrolidin-1-il) triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-il]-4-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

10 N-[(1-(Pirrolidin-1-il) triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-il]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[(1-(Pirrolidin-1-il) triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-il]-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[(1-(Pirrolidin-1-il) triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-3-il]-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

15 N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-ilmetil)-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-ilmetil)-1-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-ilmetil)-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-ilmetil)-4-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

20 N-(2-Metil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-ilmetil)-1-ciclohexil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

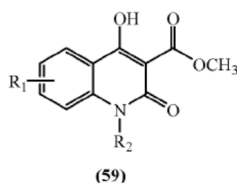
N-(2-Etil-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-5-ilmetil)-1-ciclopentil-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

N-[(5-Metoxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida;

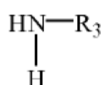
25 N-[(5-Butoxi-2-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)propil]-4-hidroxi-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida; y sus derivados, profármacos, tautómeros, estereoisómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, metabolitos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende:

30 Hacer reaccionar el compuesto éster de fórmula (59)



con compuesto de amina



35 usando solvente adecuado para obtener un compuesto de fórmula (I), en donde todas las sustituciones son como se describen en la reivindicación 1.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o un vehículo, diluyente, recipiente o solvato farmacéuticamente aceptable junto con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2.
5. La composición farmacéutica como se reivindica en reivindicación 4, que es en forma de una tableta, cápsula, polvo, comprimidos para deshacer en la boca, supositorios, jarabe, solución, suspensión o un inyectable, en donde dicha forma se administra en una dosis única o unidades de dosis múltiples.
6. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 4, que comprende uno o más ingrediente activos seleccionado del grupo que consiste de moduladores del receptor 5-HT₃, moduladores del receptor 5-HT₆, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, moduladores de receptores de colecistoquinina, moduladores del receptor de motilina, inhibidores de óxido nítrico sintasa, agonistas o moduladores del receptor GABA_B, moduladores del receptor de neuroquinina, moduladores del receptor de péptido relacionados con el gen de calcitonina, laxantes estimulantes, laxantes osmóticos, ablandadores fecales, suplementos de fibra, antiácidos, relajantes de GI, loperamida, difenoxilato, compuestos anti-gas, antagonistas de la dopamina D2 antieméticos, agentes estabilizantes de mastocitos, inhibidores de la DPP IV, inhibidores de la acetilcolinaesterasa, antagonistas de adrenoceptores α₂, antagonistas del receptor de NMDA, agonistas de receptores muscarínicos M1, moduladores alostéricos, antagonistas del receptor de histamina H₂, antagonistas del receptor de histamina H₃, derivados de xantina, bloqueadores de los canales de calcio, análogos de prostaglandinas, analgésicos opioides, análogos de la somatostatina o activadores de los canales C1.
7. La composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, para uso en el tratamiento y prevención de enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT₄.
8. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno afectado por el receptor 5-HT₄.
9. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de trastornos tales como enfermedad de reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, y trastornos cardiovasculares tales como fallo cardíaco y arritmia del corazón.
10. Un compuesto como se reivindica por la reivindicación 1, en donde dicho compuesto está radiomarcado.