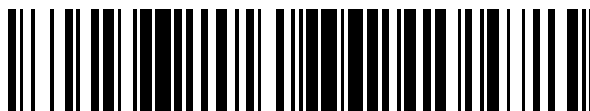


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 993**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2013 PCT/IN2013/000639**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14147636**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2013 E 13811624 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2976337**

54 Título: **Derivados de 5-amino-quinolina-8-carboxamida como agonistas del receptor 5-HT₄**

30 Prioridad:

20.03.2013 IN 1199CH2013

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

05.07.2018

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;
SHINDE, ANIL KARBHARI y
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 674 993 T3

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

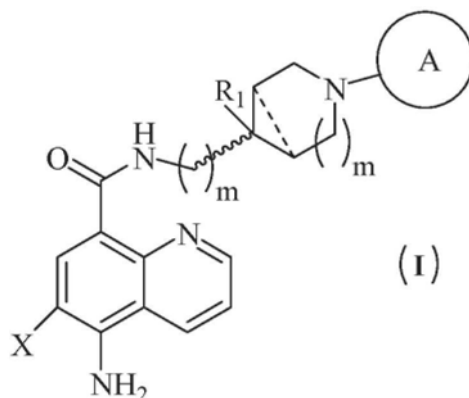
DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-amino-quinolina-8-carboxamida como agonistas del receptor 5-HT₄

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de quinolina de fórmula (I) y a sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con los agonistas del receptor 5-HT₄.

10

**Antecedentes de la invención**

15 El receptor 5-HT₄ (5-HT₄R), que pertenece a la superfamilia de receptores de serotonina (5-HT), está acoplado positivamente con la adenilato ciclasa, que de este modo aumenta la producción de AMPc. Los 5-HT₄R se expresan ampliamente por todo el organismo, pero en todas las especies estudiadas hasta ahora, la mayor densidad de 5-HT₄R se observa en las regiones cerebrales asociadas con el aprendizaje, tales como el córtex y el hipocampo (Lezoualc'h, F. *et. al.* The Serotonin Receptors: From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics, The Humana Press, Capítulo 15, 2006, 459 - 479). Mediante microdiálisis cerebral, se ha demostrado un aumento de la liberación de acetilcolina en el córtex frontal y el hipocampo de ratas después de la inyección intracerebroventricular de agonistas de 5-HT₄R (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2001, 296(3), 676 - 682). Algunos estudios conductuales en modelos animales de aprendizaje y memoria también apoyan el papel de 5-HT₄R en la cognición.

25 Curiosamente, 5-HT₄R también regula la producción del péptido neurotóxico β amiloide (A β), que es una de las principales vías patogénicas en la enfermedad de Alzheimer (Experimental Neurology, 2007, 203(1), 274 - 278). De hecho, los agonistas de 5-HT₄R pueden estimular la vía no amiloidogénica que da lugar a la liberación de la forma soluble de la proteína precursora de amiloide (sAPP α), que a diferencia de A β , tiene supuestas propiedades neurotróficas y neuroprotectoras (Journal Biological Chemistry, 2001, 276(48), 44881 - 44888). Por lo tanto, los receptores 5-HT₄ son una interesante diana potencial para el tratamiento de la sintomatología y la patología de la enfermedad de Alzheimer (Experimental Neurology, 2007, 205(2), 325 - 329). Aparte de este trastorno neurodegenerativo, se ha descrito que 5-HT₄R tiene propiedades moduladoras del estado de ánimo y estas características pueden aprovecharse para el tratamiento de la depresión (Neuron, 2007, 55(5), 712 - 725). Por tanto, se ha observado que los agonistas de 5-HT₄ tienen potencial para el tratamiento de trastornos relacionados con la demencia, tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y varios otros trastornos psiquiátricos (Behavioral Brain Research, 1996, 73(1-2), 249 - 52; Schizophrenia Bulletin, 2007, 33 (5), 1100 - 1119 y Neuroscience & Medicine, 2011, 2, 87 - 92) y el dolor (Neuroscience, 2011, 174, 224 - 233).

40 Asimismo, los agonistas de 5-HT₄R son útiles en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, especialmente aquellos asociados con trastornos de la motilidad esofágica y gástrica, afección dispéptica, dispepsia funcional, afecciones asociadas con el estreñimiento y el síndrome del intestino irritable (SII) y la esofagitis (Expert Opinion on Investigational Drugs, 2010, 19(6), 765-775).

45 Las Publicaciones de Patente WO9410174, WO9408994, WO2005049608, WO2006090224, WO2011099305, WO2011101774, US20080207690 y US20080269211 divulgaron algunos compuestos de receptor 5-HT₄. Aunque se han divulgado en la bibliografía varios agonistas/agonistas parciales del receptor 5-HT₄, ningún compuesto, ya sea un agonista o un agonista parcial que actúe de manera selectiva sobre el receptor 5-HT₄, ha sido comercializado hasta la fecha para tratamientos de trastornos relacionados con la demencia. Por lo tanto, existe la necesidad y un ámbito de aplicación para descubrir nuevos agonistas/agonistas parciales del receptor 5-HT₄ con nuevas estructuras químicas para el tratamiento de trastornos relacionados con la demencia.

50

El esfuerzo de los presentes inventores para hallar nuevos y potentes ligandos como agonistas/agonistas parciales de 5-HT₄ ha dado como resultado el descubrimiento de compuestos de quinolina de fórmula (I) que demuestran una muy alta afinidad y actividad agonista frente a 5-HT₄R con otras propiedades farmacológicas, tales como una penetración adecuada en el cerebro, buena biodisponibilidad oral, actividad en modelos animales de cognición, capacidad para aumentar significativamente los niveles corticales de sAPP α en el cerebro de ratones y reducir los niveles de A β ₁₋₄₀ y A β ₁₋₄₂ en el cerebro de ratas. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos, que sean útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de trastornos que se ven afectados por agonistas del receptor 5-HT₄.

5 El documento WO-A1-2007/068739 describe nuevos derivados de benzamida que tienen actividad farmacológica, procesos para su preparación, composiciones que los contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades tratables mediante el agonismo de 5-HT₄.

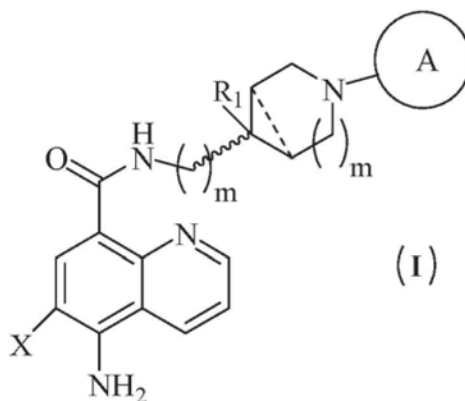
15 El documento WO-A1-2005/092882 describe derivados de 4-amino-5-halogeno-benzamida que tienen actividad agonista del receptor 5-HT₄, que son útiles para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable o similares en animales, especialmente seres humanos.

20 El documento WO-A2-2005/061483 describe moduladores de los receptores 5-HT periféricos, en particular, de receptores 5-HT₄, siendo dichos moduladores selectivos para los receptores 5-HT periféricos frente a los receptores del sistema nervioso central. Además, describe el tratamiento de trastornos gastrointestinales, trastornos del tracto urinario inferior y trastornos cardiovasculares sin los efectos secundarios relacionados con la actividad del SNC.

25 El documento WO-A1-2005/003122 describe nuevos compuestos de benzamida que tienen propiedades antagonistas de 5HT₄. Además, describe métodos para preparar dichos nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos nuevos compuestos, así como el uso de dichos compuestos como medicinas.

Sumario de la invención

30 La presente invención se refiere a nuevos agonistas del receptor 5-HT₄ de fórmula (I):

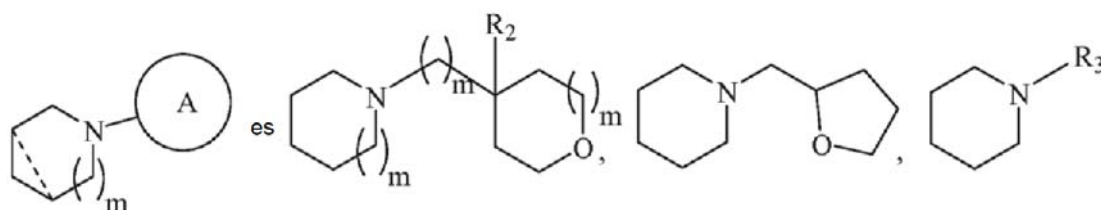


35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que,

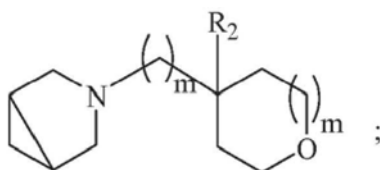
"X" es halógeno;

"~~~~~" es un enlace, y representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero exo, un isómero endo o es aquiral;

40



o



R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;
 R₂ es hidrógeno, hidroxilo o flúor;
 R₃ es

5



R₅ es halo, hidroxilo o alcoxi; y

10

"m" es 0 o 1, ambos inclusive.

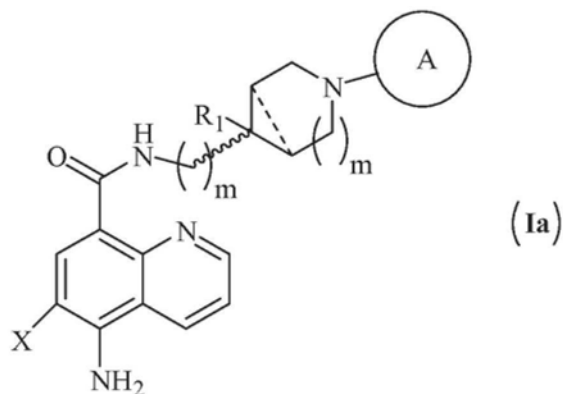
Los compuestos de fórmula (I) pueden implicar realizaciones mencionadas más adelante. Debe apreciarse que las realizaciones posteriores son ilustrativas de la presente invención y no están destinadas a limitar las reivindicaciones a las realizaciones específicas ilustradas.

15

De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto seleccionado entre:

(a) un compuesto de fórmula (Ia):

20

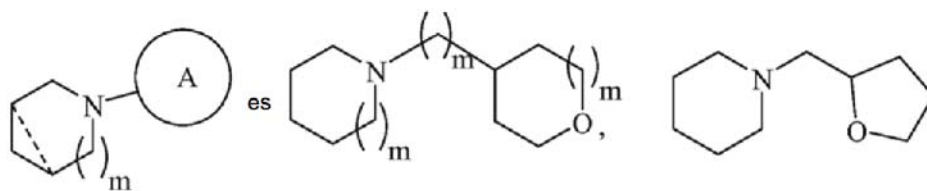


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
 en la que,

25

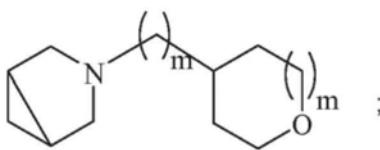
"X" es halógeno;

"~~~~" es un enlace, representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero exo, un isómero endo o es aquiral;



30

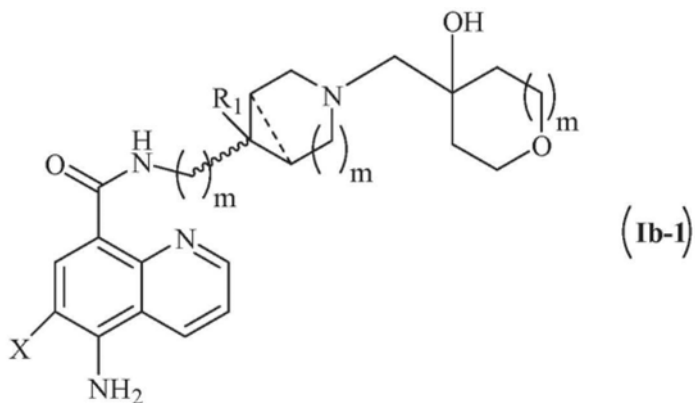
o



R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;
"m" es 0 o 1, ambos inclusive;

5

(b) un compuesto de fórmula **(Ib-1)**:



10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que,

"X" es halógeno;

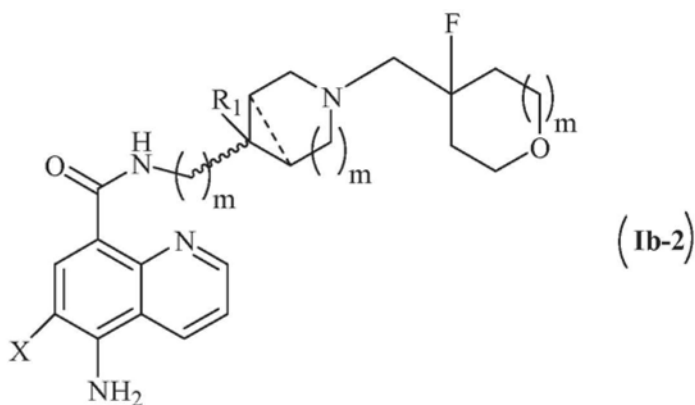
"~~~~" es un enlace, representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero
15 exo, un isómero endo o es aquiral;

R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;

"m" es 0 o 1, ambos inclusive;

20

(c) un compuesto de fórmula **(Ib-2)**:



25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que,

"X" es halógeno;

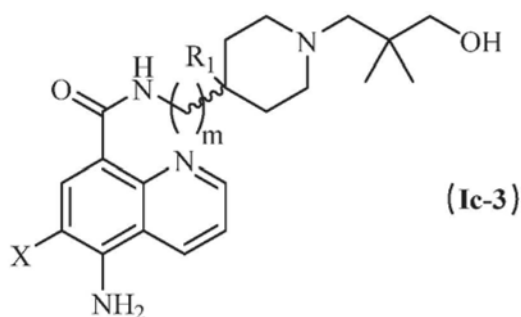
"~~~~" es un enlace, representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero
30 exo, un isómero endo o es aquiral;

R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;

"m" es 0 o 1, ambos inclusive;

30

(d) un compuesto de fórmula **(Ic-3)**:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que,

5

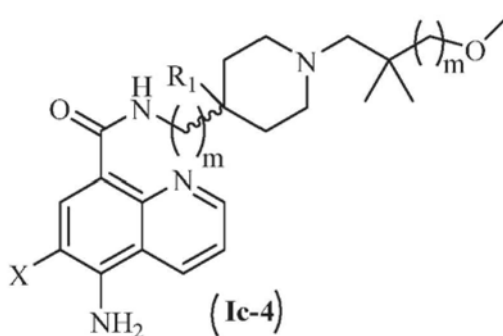
"X" es halógeno;

"~~~~" es un enlace, representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero exo, un isómero endo o es aquiral;

R₁ es hidrógeno, hidroxi o halógeno;

10 "m" es un número entero que varía de 0 a 1, ambos inclusive;

(e) un compuesto de fórmula **(Ic-4)**:



15

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que,

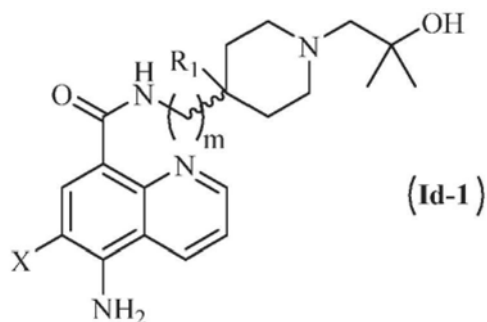
"X" es halógeno;

20 "~~~~" es un enlace, representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero exo, un isómero endo o es aquiral;

R₁ es hidrógeno, hidroxi o halógeno;

"m" es un número entero que varía de 0 a 1, ambos inclusive;

25 (f) un compuesto de fórmula **(Id-1)**:



30

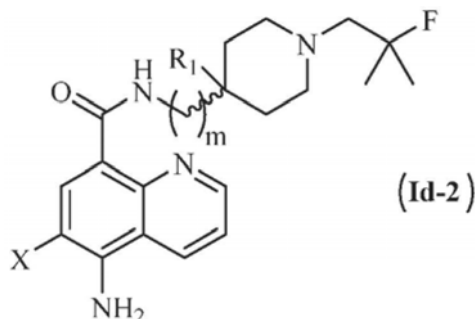
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que,

"X" es halógeno;

"~~~~" es un enlace, representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero

exo, un isómero endo o es aquiral;
 R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;
 "m" es 0 o 1, ambos inclusive;

5 (g) un compuesto de fórmula (Id-2):



10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
 en la que,

"X" es halógeno;

"~~~~" es un enlace, representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero exo,
 un isómero endo o es aquiral;

15 R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;

"m" es 0 o 1, ambos inclusive.

20 La presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), para
 fabricar un medicamento para el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con los agonistas del
 receptor 5-HT₄.

25 Específicamente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos, tales
 como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de
 Huntington, enfermedad de Parkinson, depresión, trastornos psiquiátricos, dolor o enfermedad gastrointestinal y los
 síntomas de los mismos.

30 En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad
 terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del
 mismo, en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen aquellos especificados más adelante y sus sales
 farmacéuticamente aceptables. No debe interpretarse que la presente invención se limita a ellos.

35 Hemifumarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil}quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil} quinolin-8-
 carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-{1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de (R,S) 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(tetrahidro-3-furanilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-
 40 carboxamida;
 (R,S) 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(tetrahidro-2-furanilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 45 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-pirrolidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 (Exo) 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil} quinolin-8-
 carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil} quinolin-8-carboxamida
 50 (mezcla exo/endo);
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-*N*-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil} quinolin-
 8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(tetrahidro-2-furanilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 55 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil} quinolin-

- 8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de (R,S) 5-amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(tetrahidro-3-furanilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[4-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-4-piperidinil] metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil} quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-{[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[4-hidroxi-1-(4-hidroxi tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-4-piperidinil] metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 Clorhidrato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 Fumarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-fluoro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoro-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-fluoro-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(3-metoxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-fluoro-*N*-{[1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-bromo-*N*-{[1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(3-metoxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-fluoro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida; y
 5-Amino-6-bromo-*N*-{[4-fluoro-1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados dados más adelante:

El término "alquilo" significa un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, no conteniendo insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los grupos "alquilo" ejemplares incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y similares.

El término "cicloalquilo" significa sistemas de anillos no aromático mono o multicíclicos de 3 a 12 átomos de carbono. Los grupos "cicloalquilo" ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares.

El término "cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquilo unido directamente a un grupo alquilo. Los grupos "cicloalquilalquilo" ejemplares incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y similares.

El término "agonista" significa un agonista completo o un agonista parcial.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se define como una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular (ii) elimina uno o más síntomas de la

enfermedad, afección o trastorno particular (iii) retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrita en el presente documento.

Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. TA se refiere a 25 - 40 °C. A menos que se indique otra cosa, todos los espectros de masas se obtuvieron usando condiciones de IEN. Los espectros de RMN ¹H se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se usó cloroformo deuterado, metanol o dimetilsulfóxido como disolvente. Se usó TMS como patrón de referencia interno. Los valores de desplazamientos químicos se expresen en valores de partes por millón (δ). Las siguientes abreviaturas se usan para la multiplicidad para las señales de RMN: s = singlete, sa = singlete ancho, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, qui = quintuplete, h = heptete, dd = doblete doble, dt = doble triplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete. Cromatografía se refiere a cromatografía en columna realizada usando gel de sílice de malla 100 - 200 y ejecutada en condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida).

Composiciones farmacéuticas

Para usar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de manera acorde con la práctica farmacéutica convencional.

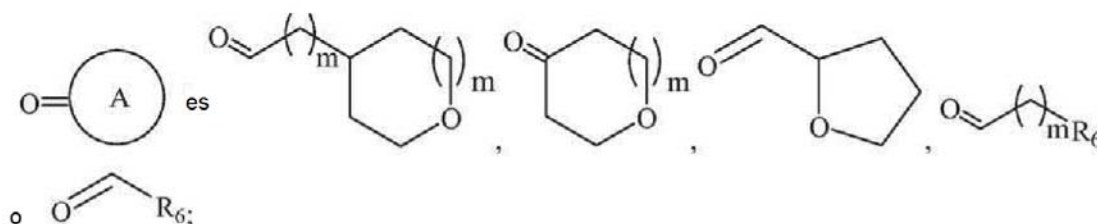
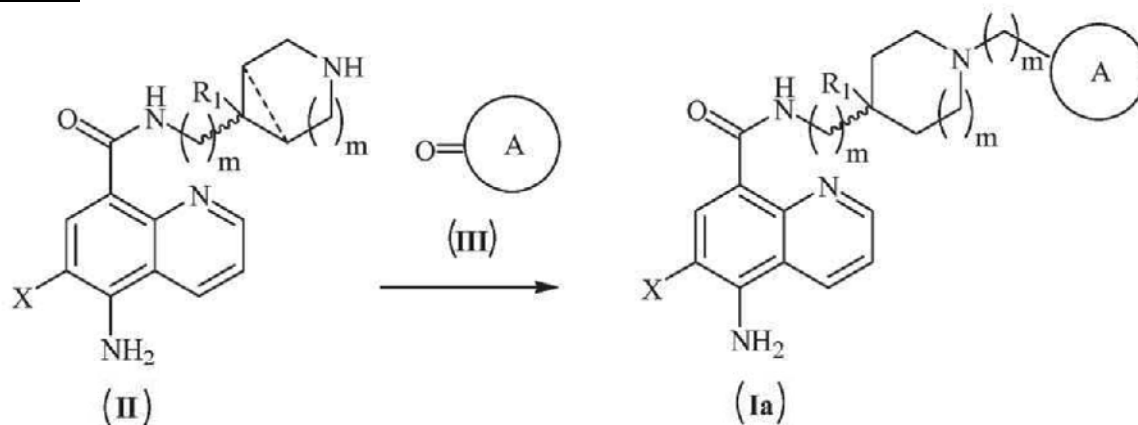
Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse de una manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El excipiente farmacéuticamente aceptable es un vehículo o diluyente. Por tanto, los compuestos activos de la invención pueden formularse para dosificación oral. Dichas composiciones farmacéuticas y los procesos para preparar las mismas se conocen bien en la técnica (The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, 21ª Edición, Williams & Wilkins, 2006).

La dosis de compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la edad y el peso del paciente, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se vaya a tratar y otros factores similares. Por lo tanto, cualquier referencia relativa a la cantidad farmacológicamente eficaz de los compuestos de fórmula general (I) se refiere a los factores anteriormente mencionados.

Métodos de preparación

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse usando los **Esquemas I a V** como se muestra más adelante:

Esquema I:



R₆ es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo.

En el **Esquema I** anterior, todos los símbolos restantes son como se han definido anteriormente. El compuesto de fórmula (II) se acopla con un compuesto de fórmula (III) por aminación reductora para formar un compuesto de fórmula (Ia). La reacción realizarse en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro

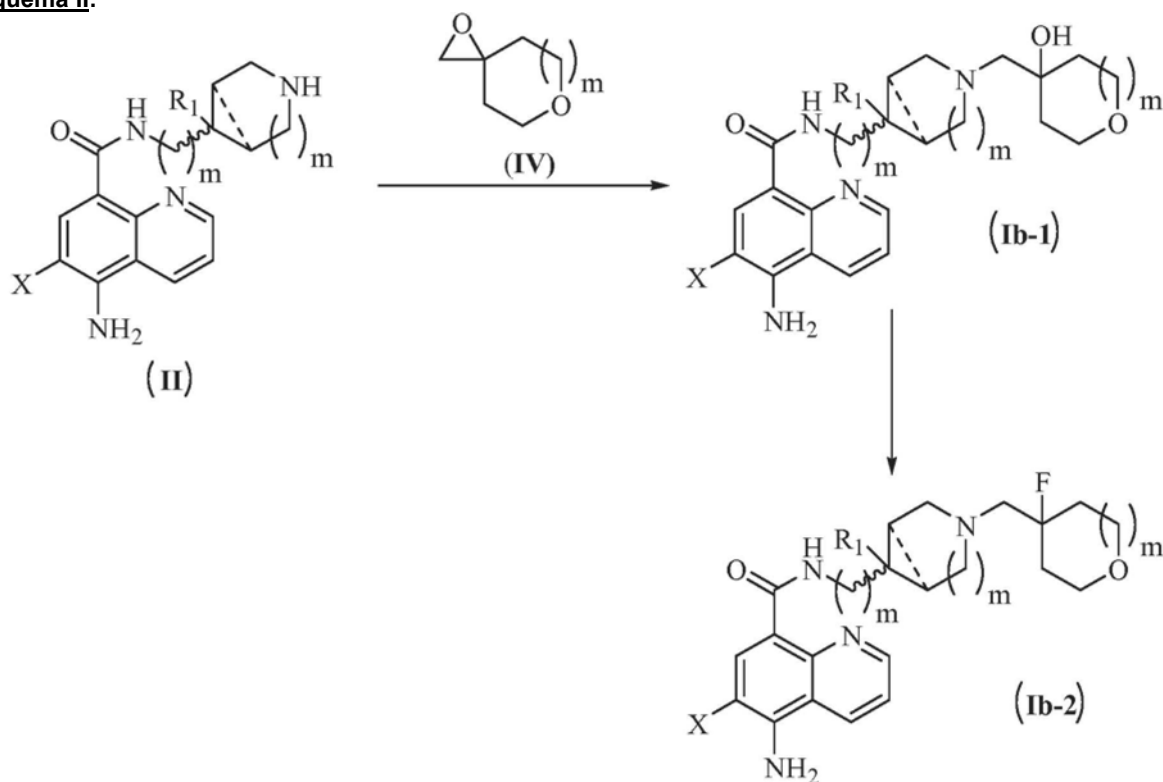
sódico, bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro sódico, hidrosulfito sódico, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, ditionita sódica y preferiblemente usando triacetoxiborohidruro sódico.

5 Esta reacción se realiza preferiblemente en un disolvente, tal como metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando dicloroetano o diclorometano. La reacción se realiza a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede variar de 10 a 14 horas, preferiblemente durante el periodo de 11 a 13 horas.

10 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse usando la preparación 2.

Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) pueden estar disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos convencionales o mediante una modificación, usando procesos conocidos.

Esquema II:



15

En el **Esquema II**, todos los símbolos son como se han definido anteriormente.

20

Los compuestos de la fórmula (Ib-1) y (Ib-2) se preparan de acuerdo con el Esquema II.

25

El compuesto de fórmula (II) se acopla con un compuesto de fórmula (IV) para formar un compuesto de fórmula (Ib-1). Esta reacción se realiza en un disolvente, tal como metanol, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, éter dietílico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando metanol. La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como trietilamina, carbonato de potasio, diisopropilamina, piridina y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando trietilamina. La temperatura de reacción puede variar de 70 °C a 86 °C en base a la elección del disolvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 74 °C a 82 °C. La duración de la reacción puede variar de 10 a 14 horas, preferiblemente durante el periodo de 11 a 13 horas.

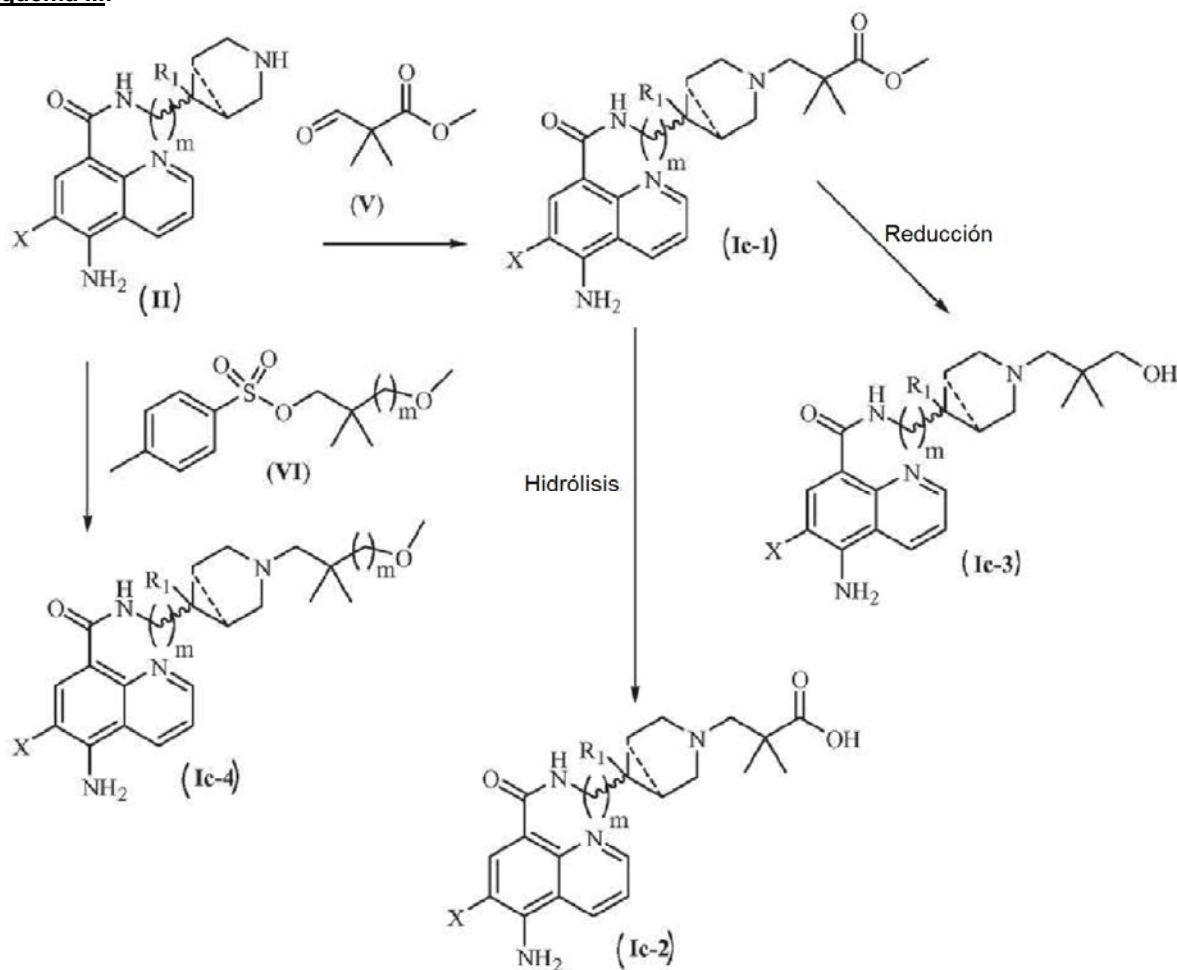
30

El compuesto de fórmula (Ib-1) se convierte en el compuesto de fórmula (Ib-2) en presencia de trifluoruro de dietilaminoazufre. Esta reacción se realiza en un disolvente, tal como metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando diclorometano. La reacción se realiza a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede variar de 10 a 14 horas, preferiblemente durante el periodo de 11 a 13 horas.

35

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse usando la preparación 2.

Los compuestos de las fórmulas (II) y (IV) pueden estar disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos convencionales o mediante una modificación, usando procesos conocidos.

Esquema III:

5 En el Esquema III, todos los símbolos son como se han definido anteriormente. Los compuestos de fórmula (Ic-1), (Ic-2), (Ic-3) y (Ic-4) se preparan de acuerdo con el Esquema III.

10 El compuesto de fórmula (II) se acopla con un compuesto de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (Ic-1). Esta reacción se realiza en un disolvente, tal como metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando dicloroetano. La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como triacetoxiborohidruro sódico, bis(2-metoxietoxi)alumiohidruro sódico, hidrosulfito sódico, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, ditionito sódico y preferiblemente usando triacetoxiborohidruro sódico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando triacetoxiborohidruro sódico. La reacción se realiza a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede variar de 10 a 14 horas, preferiblemente durante el periodo de 11 a 13 horas.

15 El compuesto de fórmula (Ic-1) se hidroliza para formar un compuesto de fórmula (Ic-2). Esta reacción se realiza en un disolvente, tal como metanol, agua, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, éter dietílico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando metanol. La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como monohidrato de hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando monohidrato de hidróxido de litio. La reacción se realiza a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede variar de 10 a 14 horas, preferiblemente durante el periodo de 11 a 13 horas.

25 El compuesto de fórmula (Ic-1) se reduce para formar un compuesto de fórmula (Ic-3). Esta reacción se realiza en un disolvente, tal como metanol, tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro sódico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando monohidrato de hidróxido de litio. La reacción se realiza a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede variar de 3 a 6 horas, preferiblemente durante el periodo de 4 a 5 horas.

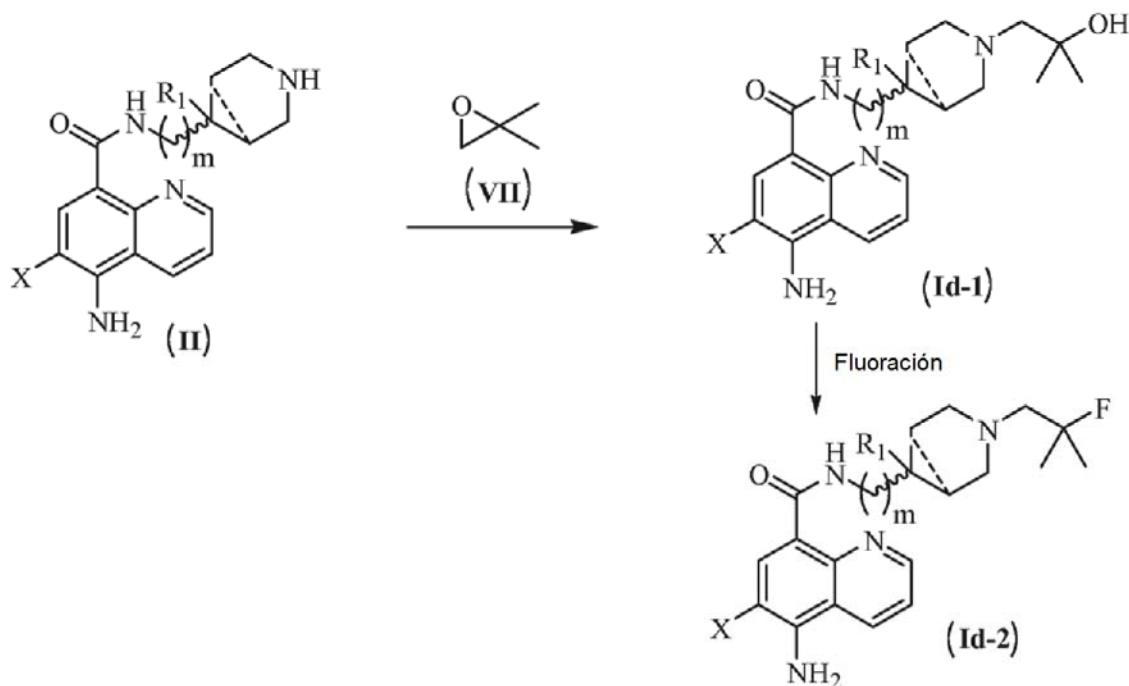
30 El compuesto de fórmula (II) se acopla con compuesto de fórmula (VI) en presencia de carbonato de cesio y yoduro potásico para formar un compuesto de fórmula (Ic-4). Esta reacción se realiza en un disolvente, tal como

dimetilformamida, metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando dimetilformamida. La temperatura de reacción puede variar de 110 °C a 130 °C en base a la elección del disolvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 115 °C a 125 °C. La reacción se realiza a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede variar de 23 a 25 horas, preferiblemente durante el periodo de 24 horas.

Los compuestos de fórmula (II) y (VI) pueden prepararse usando las preparaciones 2 y 7.

Los compuestos de las fórmulas (II), (V) y (VI) pueden estar disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos convencionales o mediante una modificación, usando procesos conocidos.

Esquema IV:



15 En el **Esquema IV**, todos los símbolos son como se han definido anteriormente.

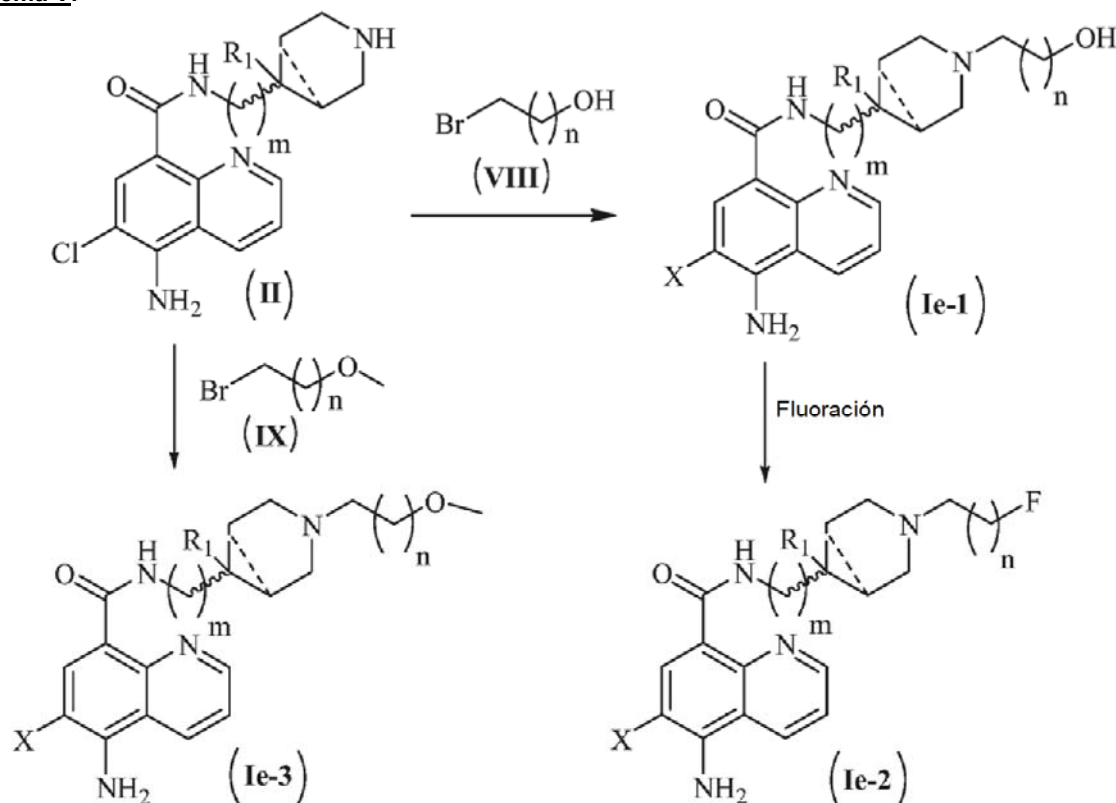
Los compuestos de fórmula (Id-1) y (Id-2) se preparan de acuerdo con el **Esquema IV**.

20 El compuesto de fórmula (II) se acopla con un compuesto de fórmula (VII) para formar un compuesto de fórmula (Id-1). Esta reacción se realiza en un disolvente, tal como metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando metanol. La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como trietilamina, carbonato de potasio, diisopropiletilamina, piridina y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando trietilamina. La temperatura de reacción puede variar de 65 °C a 85 °C en base a la elección del disolvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 70 °C a 80 °C. La reacción se realiza a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede variar de 10 a 14 horas, preferiblemente durante el periodo de 11 a 13 horas.

30 El compuesto de fórmula (Id-1) se florea para formar un compuesto de fórmula (Id-2) en presencia de trifluoruro de dietilaminoazufre. Esta reacción se realiza en un disolvente, tal como metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando diclorometano. La reacción se realiza a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede variar de 10 a 14 horas, preferiblemente durante el periodo de 11 a 13 horas.

35 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse usando la preparación 2.

Los compuestos de las fórmulas (II) y (VII) pueden estar disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos convencionales o mediante una modificación, usando procesos conocidos.

Esquema V:

En el **Esquema V**, todos los símbolos son como se han definido anteriormente. Los compuestos de fórmula **(Ie-1)**, **(Ie-2)** y **(Ie-3)** se preparan de acuerdo con el **Esquema V**.

El compuesto de fórmula **(II)** se acopla con un compuesto de fórmula **(VIII)** para formar un compuesto de fórmula **(Ie-1)**. Esta reacción se realiza en un disolvente, tal como acetonitrilo, metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, éter dietílico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando acetonitrilo. La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como bicarbonato potásico, trietilamina, carbonato de potasio, diisopropiletamina, piridina y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando bicarbonato potásico. La temperatura de reacción puede variar de 75 °C a 95 °C en base a la elección del disolvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 82 °C a 88 °C. La duración de la reacción puede variar de 10 a 14 horas, preferiblemente durante el periodo de 11 a 13 horas.

El compuesto de fórmula **(Ie-1)** se flua para formar un compuesto de fórmula **(Ie-2)** en presencia de trifluoruro de dietilaminoazufre. Esta reacción se realiza en un disolvente, tal como metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, éter dimetílico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando diclorometano. La reacción se realiza a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede variar de 10 a 14 horas, preferiblemente durante el periodo de 11 a 13 horas.

El compuesto de fórmula **(II)** se acopla con un compuesto de fórmula **(IX)** para formar un compuesto de fórmula **(Ie-3)**. Esta reacción se realiza en un disolvente, tal como acetonitrilo, metanol, dicloroetano, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, éter dimetílico y similares, o una mezcla de los mismos, y preferiblemente usando acetonitrilo. La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como bicarbonato potásico, triacetoxiborohidruro sódico, trietilamina, carbonato de potasio, diisopropiletamina, piridina y similares, o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando carbonato potásico. La temperatura de reacción puede variar de 75 °C a 95 °C en base a la elección del disolvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 82 °C a 88 °C. La duración de la reacción puede variar de 4 a 8 horas, preferiblemente durante el periodo de 5 a 7 horas.

Los compuestos de fórmula **(II)** pueden prepararse usando la preparación 2.

Los compuestos de las fórmulas **(II)**, **(VIII)** y **(IX)** pueden estar disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos convencionales o mediante una modificación, usando procesos conocidos.

Si es necesario, pueden prepararse convencionalmente sales farmacéuticamente aceptables para los compuestos de fórmula **(I)** por reacción con el ácido o derivado de ácido adecuado.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la materia e incluyen aquellas descritas en Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1 - 19, tales como sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, málico, tartárico, benzoico, p-toluico, p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Las sales más preferidas de los compuestos de fórmula (I) son tartarato, fumarato y clorhidrato. En base al desarrollo clínico de los compuestos de fórmula (I), los inventores seleccionarán la forma de sal exacta para los compuestos de fórmula (I).

Determinados compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, un enantiómero R, un enantiómero S, isómero exo o isómeros endo) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a mezclas de los mismos, incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse las unas de las otras por los métodos habituales o puede obtenerse cualquier isómero dado mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica.

Como norma, los estereoisómeros se obtienen generalmente en forma de racematos que pueden separarse en los isómeros ópticamente activos de una manera per se conocida. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que tienen un átomo de carbono asimétrico, la presente invención se refiere a la forma D, la forma L y las mezclas D,L y en el caso del compuesto de fórmula general (I) que contiene un número de átomos de carbono asimétricos, las formas diastereoméricas y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a mezclas de los mismos, incluyendo racematos. Aquellos compuestos de fórmula general (I) que tienen un carbono asimétrico y como norma se obtienen en forma de racematos pueden separarse unos de los otros por los métodos habituales, o cualquier isómero dado, pueden obtenerse por síntesis estereoespecífica o asimétrica. Sin embargo, también es posible emplear un compuesto ópticamente activo desde el inicio, obteniéndose después correspondientemente un compuesto enantiomérico o diastereomérico ópticamente activo como el compuesto final.

Los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse por una o más maneras presentadas a continuación:

i) Pueden usarse uno o más reactivos en sus formas ópticamente activas.

ii) Pueden prepararse ligandos quirales o catalizadores ópticamente puros junto con un catalizador de metal en el proceso de reducción. El catalizador de metal puede ser rodio, rutenio, iridio y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferiblemente fosfinas quirales.

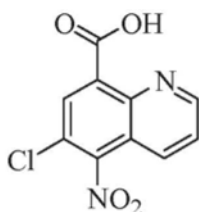
iii) La mezcla de estereoisómeros puede resolverse por métodos quirales, tales como formar sales diastereoméricas con ácidos quirales o aminas quirales o amino alcoholes quirales, aminoácidos quirales. La mezcla resultante de diastereómeros puede después separarse por métodos, tales como cristalización fraccionada, cromatografía y similares, que se sigue de una etapa adicional de aislar el producto ópticamente activo adoptando un método adecuado bien conocido en la técnica.

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

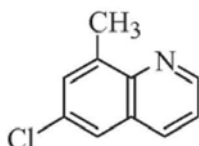
Los ácidos quirales que pueden emplearse pueden ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido alcanforsulfónico, aminoácidos y similares. Las bases quirales que pueden emplearse pueden ser alcaloides de cinchona, brucina o un aminoácido básico, tal como lisina, arginina y similares.

45 Preparaciones

Preparación 1: Preparación de ácido 6-cloro-5-nitro quinolin-8-carboxílico



50 **Etapa (i): Preparación de 6-cloro-8-metil quinolina**



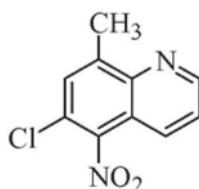
55 A una solución agitada de 4-cloro-2-metil anilina (100 gramos, 0,706 mol) y glicerol (260 gramos, 2,82 mol) en

nitrobenzeno (200 ml) se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (200 ml) a temperatura ambiente (TA). La masa de reacción se calentó lentamente a 140 °C, temperatura a la cual se observó una reacción vigorosa. La temperatura de la masa aumentó a temperatura de reflujo (~ 200 °C) debido a una exotermia repentina. La masa de reacción se agitó adicionalmente durante 6 horas a 140 °C, mientras se controlaba el progreso de la reacción por cromatografía de capa fina (TLC). Después de completarse la reacción, la masa se enfrió a TA y se agitó durante una noche. La masa de reacción se inactivó en agua enfriada (5 l) y el pH se ajustó a ~ 9 usando una solución acuosa de hidróxido sódico al 40 %. Se añadió acetato de etilo (3 l) a la masa de reacción y se agitó adicionalmente durante 30 minutos. La solución resultante se filtró a través de un lecho de celite. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 2 l). La capa orgánica combinada (13 l) se lavó con agua (3 l) y una solución de salmuera (3 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo:n-hexano (5:95) para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 100,8 gramos (80 %).

RMN ¹H (δ ppm): 2,82 (3H, s), 7,43 - 7,46 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,67 - 7,68 (1H, d, J = 1,96 Hz), 8,06 - 8,08 (1H, dd, J = 8,28, 1,56 Hz), 8,94 - 8,95 (1H, m);
Masa (m/z): 178,2 (M+H)⁺, 180,2 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de 6-cloro-8-metil-5-nitro quinolina



Se añadió ácido nítrico (400 ml) a ácido sulfúrico concentrado (400 ml) preenfriado a 10 °C durante un periodo de 1 hora, seguido de la adición de 6-cloro-8-metil quinolina (80,00 gramos, 0,451 mol, obtenido en la etapa anterior) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se llevó a TA y se agitó adicionalmente durante 3 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa se vertió en agua enfriada (1500 ml) y el pH se ajustó a ~ 9,5 usando una solución acuosa al 40 % de hidróxido sódico. Los sólidos de color amarillo, obtenidos de este modo, se filtraron y se lavaron con n-hexano (500 ml) y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 90 gramos (90 %).

RMN ¹H (δ ppm): 2,85 (3H, s), 7,58 - 7,61 (1H, m), 7,64 (1H, s), 8,06 - 9,03 (2H, m);
Masa (m/z): 223,1 (M+H)⁺, 225,2 (M+H)⁺.

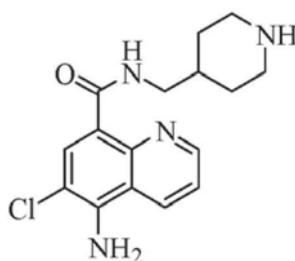
Etapa (iii): Preparación de ácido 6-cloro-5-nitro quinolin-8-carboxílico

Se añadió trióxido de cromo (121,50 gramos, 1,215 mol) a una solución agitada de 6-cloro-8-metil-5-nitroquinolina (90,00 gramos, 0,404 mol, obtenido en la etapa anterior) en ácido sulfúrico (600 ml) a 45 °C. Durante la adición se observó exotermia. La temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a 60 °C y se agitó adicionalmente durante 4 horas a 60 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa se enfrió a TA y se inactivó en agua enfriada (2000 ml). El compuesto se extrajo con acetato de etilo (5 x 1000 ml) y la capa orgánica resultante se lavó con solución de salmuera (1000 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando metanol: acetato de etilo (5:95) para proporcionar el compuesto del título.

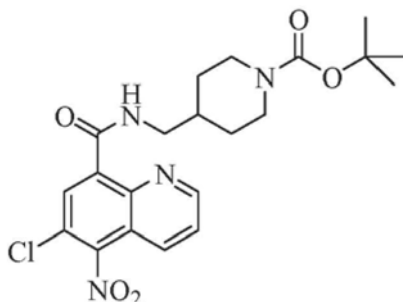
Rendimiento: 50 gramos (49 %).

RMN ¹H (δ ppm): 7,92 - 7,94 (1H, m), 8,40 - 8,47 (2H, m), 9,20 (1H, s), 14,89 (1H, s a);
Masa (m/z): 253,1 (M+H)⁺, 255,2 (M+H)⁺.

Preparación 2: Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[(4-piperidinil)metil] quinolin-8-carboxamida



50

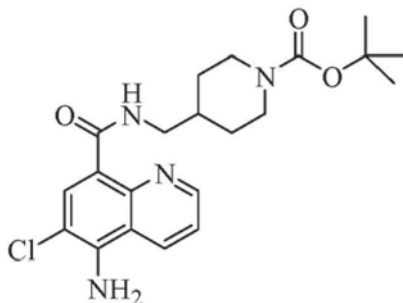
Etapa (i): Preparación de 6-Cloro-5-nitro-N-[[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil]quinolin-8-carboxamida

5 Una solución de ácido 6-cloro-5-nitroquinolin-8-carboxílico (10 gramos, 0,039 mol, obtenido de la preparación 1) y carbonildiimidazol (7,71 gramos, 0,047 mol) en diclorometano (150 ml) se agitó durante 3 horas a TA. Después, se añadió una solución de 4-aminometilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,15 gramos, 0,044 mol) en diclorometano (150 ml). La masa de reacción se agitó durante una noche (12 horas) a TA en una atmósfera de nitrógeno, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se lavó con agua enfriada (200 ml) y una solución de salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró con centrifugación al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando (acetato de etilo: n-hexano (30:70)) para proporcionar el compuesto del título.

15 Rendimiento: 15 gramos (85 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,21 - 1,32 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,78 - 1,90 (3H, m), 2,72 - 2,80 (2H, m), 3,52 - 3,61 (2H, m), 4,09 - 4,13 (2H, m), 7,68 - 7,71 (1H, m), 8,15 - 8,17 (1H, dd, J = 8,72, 1,32 Hz), 8,94 (1H, s), 9,04 - 9,06 (1H, m), 11,02 - 11,08 (1H, t);

Masa (m/z): 449,3 (M+H)⁺, 451,3 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de 5-Amino-6-Cloro-N-[[1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil]quinolin-8-carboxamida

25 Se añadió polvo de hierro (6,23 gramos, 0,111 mol) y cloruro de amonio (6 gramos, 0,111 mol) a una solución de 6-cloro-5-nitro-N-[[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil]quinolin-8-carboxamida (10 gramos, 0,022 mol, obtenido en la etapa anterior) en una mezcla de etanol (200 ml), tetrahidrofurano (THF) (100 ml) y agua (50 ml). La masa de reacción se agitó durante 6 horas a 75 °C, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró, la suspensión, obtenida de este modo, se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml) mediante agitación durante 30 minutos. Ambas capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y una solución de salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo en bruto, obtenido de este modo, se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo:n-hexano (50:50) para proporcionar el compuesto del título.

30 Rendimiento: 8 gramos (85 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,02 - 1,18 (2H, m), 1,49 (9H, s), 1,81 - 1,90 (3H, m), 2,74 - 2,81 (2H, m), 3,51 - 3,60 (2H, m), 4,10 - 4,16 (2H, m), 4,99 (2H, s), 7,47 - 7,51 (1H, m), 8,25 - 8,27 (1H, dd, J = 8,56, 1,20 Hz), 8,80 (1H, s), 8,91 - 8,93 (1H, m), 11,12 - 11,15 (1H, t);

Masa (m/z): 419,3 (M+H)⁺, 421,4 (M+H)⁺.

Etapa (iii): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida

45 Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (23 % p/p, 30,3 gramos, 0,191 mol) a una solución de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil]quinolin-8-carboxamida (8,00 gramos, 0,019 mol, obtenido en la etapa

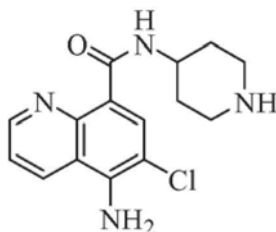
anterior) en etanol (200 ml) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante una noche a TA, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró y la suspensión, obtenida de este modo, se disolvió en agua enfriada (150 ml). El pH se ajustó a ~ 9,5 usando una solución acuosa de amoníaco y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y una solución de salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 5,70 gramos (95 %).

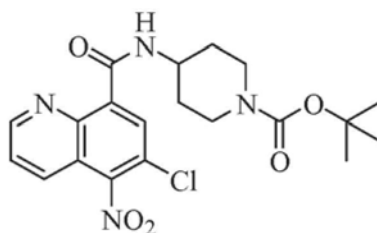
RMN ¹H (δ ppm): 1,02 - 1,18 (2H, m), 1,54 - 1,60 (3H, m), 2,35 - 2,40 (2H, m), 2,86 - 2,89 (2H, m), 3,23 - 3,29 (3H, m), 6,88 (2H, s a), 7,52 - 7,55 (1H, dd, m), 8,35 (1H, s), 8,80 - 8,83 (1H, m), 8,91 - 8,92 (1H, m), 10,85 - 10,88 (1H, t);

Masa (m/z): 319,4 (M+H)⁺, 321,4 (M+H)⁺.

Preparación 3: Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-(4-piperidinil) quinolin-8-carboxamida



Etapa (i): Preparación de 6-Cloro-5-nitro-N-[1-(t-butiloxicarbonil)-4-piperidinil] quinolin-8-carboxamida



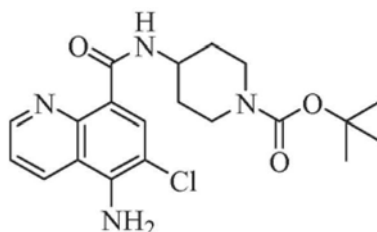
Se añadió cloroformiato de etilo (0,55 gramos, 0,005 mol) a una solución de ácido 6-cloro-5-nitroquinolin-8-carboxílico (1 gramo, 0,004 mol, obtenido de la preparación 1) y trietilamina (1,20 gramos, 0,012 mol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C. La masa de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C, después se añadió una solución de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de t-butilo (1,02 gramos, 5,00 mol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. La masa de reacción se agitó durante una noche a TA, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se lavó con agua enfriada (15 ml) y una solución de salmuera (15 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo: n-hexano (30:70) para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 1,20 gramos (69 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,48 (9H, s), 1,58 - 1,63 (2H, m), 2,06 - 2,10 (2H, m), 3,08 - 3,14 (2H, m), 3,98 - 4,07 (2H, m), 4,22 - 4,33 (1H, m), 7,68 - 7,77 (1H, m), 8,14 - 8,16 (1H, dd, J = 8,64, 1,36 Hz), 8,93 (1H, s), 9,02 - 9,04 (1H, m), 11,02 - 11,04 (1H, d);

Masa (m/z): 435,2 (M+H)⁺, 437,1 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[1-(t-butiloxi carbonil)-4-piperidinil] quinolin-8-carboxamida



Se añadieron polvo de hierro (0,623 gramos, 0,001 mol) y cloruro de amonio (0,60 gramos, 0,001 mol) a una solución de 6-cloro-5-nitro-N-[1-(t-butiloxicarbonil)-4-piperidinil] quinolin-8-carboxamida (1,00 gramo, 0,002 mol, obtenida en la etapa anterior) en una mezcla de etanol (20 ml), THF (10 ml) y agua (5 ml). La masa de reacción se agitó durante 6 horas a 75 °C mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y la suspensión, obtenida de este modo, se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (15 ml) mediante

agitación durante 20 minutos. Ambas capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y una solución de salmuera (15 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo:n-hexano (50:50) para proporcionar el compuesto del título.

5 Rendimiento: 0,80 gramos (85 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,41 (9H, s), 1,43 - 1,50 (2H, m), 1,89 - 1,93 (2H, m), 3,00 - 3,09 (2H, m), 3,80 - 3,83 (2H, m), 4,04 - 4,10 (1H, m), 6,94 (2H, s a), 7,56 - 7,59 (1H, m), 8,38 (1H, s), 8,84 - 8,86 (1H, m), 8,96 - 8,97 (1H, m), 11,00 - 11,02 (1H, d);

Masa (m/z): 405,3 (M+H)⁺, 407,3 (M+H)⁺.

10

Etapa (iii): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-(4-piperidinil) quinolin-8-carboxamida

Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (23 % p/p, 3,03 gramos, 0,019 mol) a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-[1-(t-butiloxi carbonil)-4-piperidinil] quinolin-8-carboxamida (0,80 gramos, 0,002 mol, obtenido en la etapa anterior) en etanol (20 ml) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante una noche a TA, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró y la suspensión, obtenida de este modo, se disolvió en agua enfriada (15 ml). El pH de la solución se ajustó a ~ 9,5 usando una solución acuosa de amoníaco y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

15

20

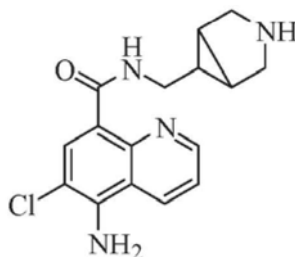
Rendimiento: 0,55 gramos (90 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,67 - 1,72 (2H, m), 2,03 - 2,13 (2H, m), 2,62 - 2,70 (2H, m), 2,89 - 2,94 (2H, m), 2,96 - 2,99 (1H, m), 4,03 - 4,14 (1H, m), 6,90 (2H, s a), 7,50 - 7,53 (1H, m), 8,49 (1H, s), 8,65 - 8,68 (1H, m), 8,89 - 8,90 (1H, m), 10,90 - 10,91 (1H, d);

25

Masa (m/z): 305,3 (M+H)⁺, 307,3 (M+H)⁺.

Preparación 4: Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida



30

Etapa (i): Preparación de (3-Aza bicyclo[3,1,0]hex-6-il) metanol



35

Se pasó gas de hidrógeno en una solución agitada de (3-bencil-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il)metanol (15,50 gramos, 0,076 mol) e hidróxido de paladio (7,75 gramos, 50 % p/p) en metanol (150 ml) durante un periodo de 6 horas, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

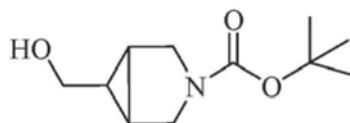
40 Rendimiento: 8,20 gramos (69 %).

RMN ¹H (δ ppm): 0,89 - 0,96 (1H, m), 1,35 - 1,42 (2H, m), 2,05 - 2,07 (2H, m), 2,85 - 2,88 (2H, m), 2,98 - 3,01 (2H, m), 3,50 - 3,52 (1H, m), 3,94 - 3,96 (1H, m);

Masa (m/z): 114,3 (M+H)⁺.

45

Etapa (ii): Preparación de 6-hidroximetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo



50

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (16,96 gramos, 0,077 mol) a una solución de (3-aza bicyclo[3,1,0]hex-6-il) metanol (8,00 gramos, 0,070 mol, obtenido en la etapa anterior) y trietilamina (11,40 gramos, 0,112 mol) en diclorometano (150 ml) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante 2 horas a 10 °C, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se lavó con

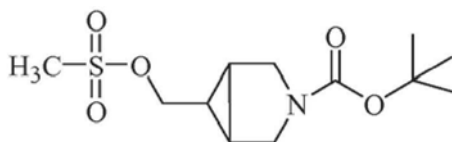
agua enfriada (50 ml) y una solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo:n-hexano (50:50) para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 7,84 gramos (52 %).

5 RMN ¹H (δ ppm): 0,92 - 0,97 (1H, m), 1,33 - 1,36 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,55 - 1,60 (2H, m), 3,32 - 3,37 (2H, m), 3,43 - 3,48 (1H, m), 3,53 - 3,58 (2H, m), 3,61 - 3,64 (1H, m);

Masa (m/z): 158,1 (M+H)⁺.

10 **Etapa (iii): Preparación de 6-metanosulfoximetil-3-aza bicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo**



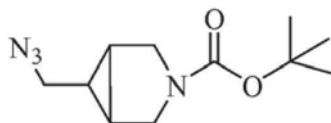
Una solución de cloruro de metanosulfonylo (4,42 gramos, 0,038 mol) en diclorometano (25 ml) se añadió a una solución de 6-hidroximetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (7,80 gramos, 0,036 mol, obtenido en la etapa anterior) y trietilamina (5,58 gramos, 0,055 mol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C. La masa de reacción se agitó durante una noche a TA, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se lavó con agua enfriada (50 ml) y una solución de salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 9,30 gramos (87 %).

15 20 RMN ¹H (δ ppm): 1,11 - 1,15 (1H, m), 1,40 - 1,42 (1H, m), 1,45 (9H, s), 3,05 (3H, s), 3,17 - 3,19 (1H, m), 3,37 - 3,41 (2H, m), 3,58 - 3,68 (2H, m), 4,09 - 4,18 (2H, m);

Masa (m/z): 236,2 (M-56)⁺.

25 **Etapa (iv): Preparación de 6-Azidometil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo**



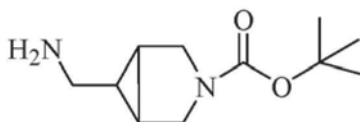
Se añadió azida sódica (7,30 gramos, 0,112 mol) a una solución de 6-metanosulfoximetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (9,30 gramos, 0,039 mol, obtenido en la etapa anterior) y carbonato potásico (11,00 gramos, 0,079 mol) en dimetilformamida (100 ml) a 10 °C. Después, la masa de reacción se agitó durante una noche a TA, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se vertió en agua enfriada (200 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con agua enfriada (150 ml) y una solución de salmuera (150 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 7 gramos (90 %).

30 35 RMN ¹H (δ ppm): 0,97 - 1,00 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,50 - 1,53 (2H, m), 3,10 - 3,15 (1H, m), 3,22 - 3,27 (1H, m), 3,35 - 3,39 (2H, m), 3,57 - 3,67 (2H, m);

Masa (m/z): 183,3 (M-56)⁺.

40 **Etapa (v): Preparación de 6-aminometil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo**



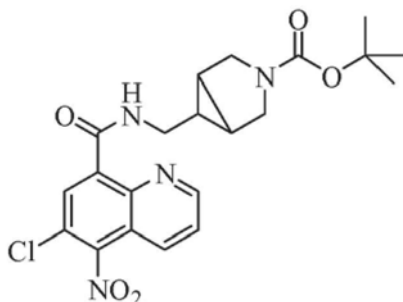
45 Una solución de 6-azidometil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (1,50 gramos, 0,006 mol, obtenido en la etapa anterior) en una mezcla de THF (30 ml) y agua (3 ml) se trató con trifetilfosfina (2,1 gramos, 0,008 mol). La masa de reacción se agitó durante 36 horas a TA, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando trietilamina: metanol: diclorometano (2:8:90) para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 1,20 gramos (90 %).

50 RMN ¹H (δ ppm): 0,66 - 0,70 (1H, m), 0,95 - 0,99 (1H, t), 1,17 - 1,19 (1H, m), 1,33 (9H, s), 1,53 - 1,55 (2H, m), 2,67 - 2,69 (2H, m), 3,36 - 3,41 (2H, m), 7,73 (2H, s a);

Masa (m/z): 213,3 (M+H)⁺.

55

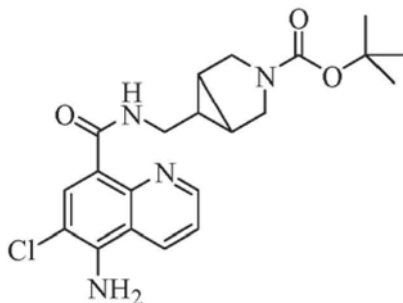
Etapla (vi): Preparación de 6-Cloro-5-nitro-N-[[1-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil]quinolin-8-carboxamida

5 Una solución de ácido 6-cloro-5-nitroquinolin-8-carboxílico (1,90 gramos, 0,019 mol, obtenido de la preparación 1) y CDI (1,34 gramos, 0,008 mol) en diclorometano (15 ml) se agitó durante 3 horas a TA. Después, se añadió una solución de 6-aminometil-3-aza bicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (1,34 gramos, 0,006 mol, obtenido en la etapa anterior) en diclorometano (10 ml) a TA. La masa de reacción se agitó durante una noche (12 horas) a TA en una atmósfera de nitrógeno, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se lavó con agua enfiada (15 ml) y una solución de salmuera (15 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró con centrifugación al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando (acetato de etilo: n-hexano (30:70) para proporcionar el compuesto del título.

15 Rendimiento: 2,7 gramos (80 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,07 - 1,09 (1H, m), 1,25 - 1,31 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,60 - 1,63 (2H, m), 3,36 - 3,49 (2H, m), 3,56 - 3,70 (2H, m), 4,12 - 4,16 (1H, m), 7,73 - 7,76 (1H, m), 8,19 - 8,21 (1H, dd, J = 8,72, 1,16 Hz), 8,97 (1H, s), 9,10 - 9,11 (1H, m), 11,05 - 11,08 (1H, t);

Masa (m/z): 447,4 (M+H)⁺, 449,3 (M+H)⁺.

Etapla (vii): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[1-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil]quinolin-8-carboxamida

25 Se añadieron polvo de hierro (0,80 gramos, 0,014 mol) y cloruro de amonio (0,75 gramos, 0,014 mol) a una solución de 5-nitro-6-cloro-N-[[1-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil]quinolin-8-carboxamida (1,30 gramos, 0,003 mol, obtenida en la etapa anterior) en una mezcla de etanol (26 ml), THF(13 ml) y agua (6,5 ml). La masa de reacción se agitó durante 6 horas a 75 °C, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró y la suspensión, obtenida de este modo, se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (15 ml) mediante agitación durante 30 minutos. Después, se separaron las dos capas separadas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y una solución de salmuera (15 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo:n-hexano (80:20) para proporcionar el compuesto del título.

35 Rendimiento: 1 gramos (83 %).

RMN ¹H (δ ppm): 0,78 - 0,82 (1H, m), 1,09 - 1,12 (1H, m), 1,32 (9H, s), 1,47 - 1,51 (2H, m), 3,20 - 3,26 (2H, m), 3,36 - 3,40 (3H, m), 6,89 (2H, s a), 7,53 - 7,56 (1H, m), 8,35 (1H, s), 8,80 - 8,83 (1H, dd, J = 8,44, 1,00 Hz), 8,92 - 8,93 (1H, m), 10,85 - 10,88 (1H, t);

Masa (m/z): 417,3 (M+H)⁺, 419,1 (M+H)⁺.

Etapla (viii): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil]quinolin-8-carboxamida

45 Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (23 % p/p, 3,03 gramos, 0,019 mol) a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(terc-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil]quinolin-8-carboxamida (0,85 gramos, 0,002 mol,

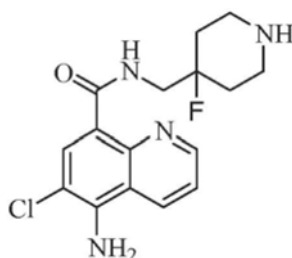
obtenido en la etapa anterior) en etanol (15 ml) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante una noche a TA, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró y la suspensión, obtenida de este modo, se disolvió en agua (15 ml). El pH se ajustó a ~ 9,5 usando una solución acuosa de amoníaco y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 0,58 gramos (90 %).

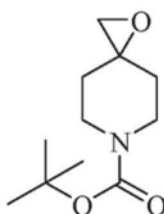
RMN ¹H (δ ppm): 0,98 - 1,01 (1H, m), 1,12 - 1,17 (1H, m), 1,35 - 1,36 (2H, m), 1,75 - 1,77 (1H, m), 1,96 - 1,99 (1H, m), 2,61 - 2,64 (2H, m), 2,81 - 2,84 (2H, m), 6,93 (2H, s a), 7,56 - 7,60 (1H, dd, J = 8,60 Hz, 4,20 Hz), 8,39 (1H, s), 8,84 - 8,86 (1H, m), 8,95 - 8,96 (1H, m), 10,87 - 10,90 (1H, t);

Masa (m/z): 317,2 (M+H)⁺, 319,4 (M+H)⁺.

Preparación 5: Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[4-fluoro-(4-piperidinil)metil] quinolin-8-carboxamida



Etapa (i): Preparación de 1-Oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo



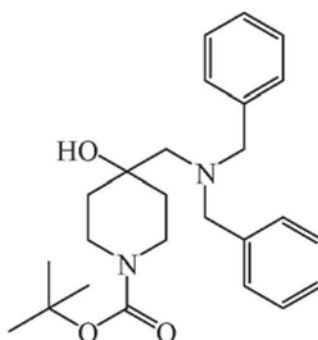
Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (13,3 gramos, 0,06 mol) a una solución agitada de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 3,0 gramos, 0,126 mol) en THF (150 ml) a 10 °C. La temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a TA y se agitó adicionalmente durante 2 horas a la misma temperatura. Después, la masa de reacción se enfrió a 10 °C y se añadió una solución de N-boc-piperidin-4-ona (10 gramos, 0,05 mol) en THF (50 ml) a la misma temperatura. La temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a TA y se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa se inactivó en agua enfriada (300 ml), el compuesto se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y una solución de salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró con centrifugación al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo: n-hexano (15:85) para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 7,1 gramos (66 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,47 (9H, s), 1,59 - 1,62 (2H, m), 1,76 - 1,83 (2H, m), 2,69 (2H, s), 3,39 - 3,45 (2H, m), 3,70 - 3,73 (2H, m);

Masa (m/z): 158,2 (M-56)⁺.

Etapa (ii): Preparación de Éster terc-butílico del ácido 4-[(dibencilamino) metil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxílico



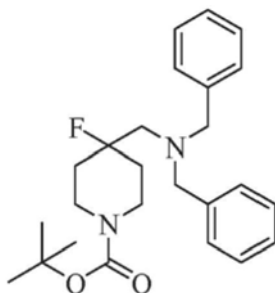
Se añadió dibencilamina (7,98 gramos, 0,04 mol) a una solución agitada de 1-oxa-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (7,86 gramos, 0,036 mol, obtenido en la etapa anterior) y trietilamina (11,19 gramos, 0,118 mol) en metanol (100 ml) a TA. La temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a 75 °C y se agitó durante 38 horas a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró con centrifugación al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo: n-hexano (15:85) para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 7,1 gramos (46 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,43 (9H, s), 1,89 - 1,94 (2H, m), 2,14 - 2,19 (1H, m), 2,55 - 2,60 (2H, m), 2,92 (1H, s), 3,03 - 3,09 (2H, m), 3,43 - 3,45 (1H, m), 3,64 (4H, s a), 3,69 - 3,84 (2H, m), 7,16 - 7,35 (10H, m);

Masa (m/z): 411,3 (M+H)⁺

Etapa (iii): Preparación de 4-[(Dibencilamino)-metil]-4-fluoro piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



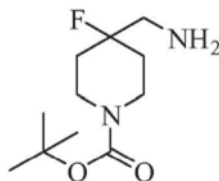
Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (3,3 gramos, 0,02 mol) a una solución agitada de 4-[(dibencilamino) metil]-4-hidroxi piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7 gramos, 0,017 mol, obtenido en la etapa anterior) en DCM (70 ml) a -40 °C. La temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a TA y se agitó durante una noche a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina. Después de la finalización de la reacción (cromatografía de capa fina), la masa se inactivó en agua enfriada (100 ml). El pH de la masa se ajustó a ~ 9,5 usando amoniaco acuoso, el compuesto se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (75 ml) y una solución de salmuera (75 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró con centrifugación al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo:n-hexano (5:95) para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 4,35 gramos (61 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,45 (9H, s), 1,89 - 1,94 (2H, m), 2,14 - 2,19 (1H, m), 2,55 - 2,60 (2H, m), 3,03 - 3,09 (2H, m), 3,43 - 3,45 (1H, m), 3,64 (4H, s a), 3,69 - 3,84 (2H, m), 7,16 - 7,35 (10H, m);

Masa (m/z): 413,3 (M+H)⁺.

Etapa (iv): Preparación de 4-Aminometil-4-fluoro piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

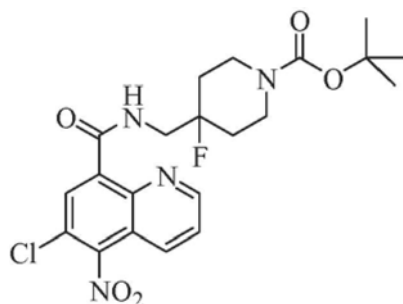


Se pasó gas de hidrógeno en una solución agitada de 4-[(dibencilamino)-metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,12 gramos, 10 mmol, obtenido en la etapa anterior) e hidróxido de paladio (2 gramos, 50 % p/p) en metanol (50 ml) durante un periodo de 8 horas. El progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina. Después de la finalización de la reacción (cromatografía de capa fina), la masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró con centrifugación al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 1,97 gramos (85 %).

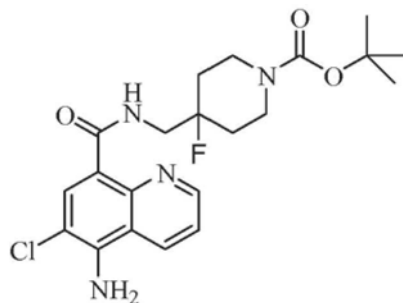
RMN ¹H (δ ppm): 1,38 (9H, s), 1,44 - 1,71 (6H, m), 2,60 - 2,64 (2H, m), 2,95 (2H, s a), 3,73 - 3,76 (2H, m);

Masa (m/z): 233,2 (M+H)⁺.

Etapa (v): Preparación de 6-Cloro-5-nitro-N-[[4-fluoro-1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil]quinolin-8-carboxamida

5 Una solución de ácido 6-cloro-5-nitro quinolin-8-carboxílico (1,3 gramos, 5,14 mmol) y carbonildiimidazol (1 gramo, 6,17 mmol) en DCM (25 ml) se agitó durante 3 horas a TA. Después, se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido 4-aminometil-4-fluoro piperidin-1-carboxílico (1,2 gramos, 5,17 mmol, obtenido en la etapa anterior) en DCM (10 ml). La masa de reacción se agitó durante una noche (12 horas) a TA en una atmósfera de nitrógeno, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se lavó con agua enfriada (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró con centrifugación al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando (acetato de etilo: n-hexano (30:70) para proporcionar el compuesto del título.

15 Rendimiento: 1,46 gramos (61 %).
 RMN ¹H (δ ppm): 1,45 (9H, s), 1,61 - 1,72 (2H, m), 1,85 - 1,93 (2H, m), 3,11 - 3,16 (2H, m), 3,81 - 4,13 (4H, m), 7,69 - 7,72 (1H, m), 8,15 - 8,18 (1H, m), 8,92 (1H, s), 9,07 - 9,08 (1H, m), 11,23 - 11,25 (1H, t);
 Masa (m/z): 467,2 (M+H)⁺, 469,2 (M+H)⁺.

20 Etapa (vi): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil]quinolin-8-carboxamida

25 Se añadió polvo de hierro (0,41 gramos, 7,50 mmol) y cloruro de amonio (0,4 gramos, 7,50 mmol) a una solución de 6-cloro-5-nitro-N-[[4-fluoro-1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil]quinolin-8-carboxamida (0,7 gramos, 1,50 mmol, obtenida en la etapa anterior) en una mezcla de etanol (14 ml), THF (7 ml) y agua (3,5 ml). La masa de reacción se agitó durante 6 horas a 75 °C, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró, la suspensión, obtenida de este modo, se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (10 ml) mediante agitación durante 30 minutos. Ambas capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y una solución de salmuera (15 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo en bruto, obtenida de este modo, se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo:n-hexano (50:50) para proporcionar el compuesto del título.

30 Rendimiento: 0,52 gramos (80 %).
 RMN ¹H (δ ppm): 1,46 (9H, s), 1,60 - 1,68 (2H, m), 1,83 - 1,90 (2H, m), 3,10 - 3,16 (2H, m), 3,80 - 4,08 (4H, m), 5,00 (2H, s), 7,46 - 7,49 (1H, m), 8,23 - 8,25 (1H, m), 8,75 (1H, s), 8,91 - 8,93 (1H, m), 11,31 - 11,33 (1H, t);
 Masa (m/z): 437,3 (M+H)⁺, 439,2 (M+H)⁺.

40 Etapa (vii): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-(4-piperidinil)metil] quinolin-8-carboxamida

45 Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (23 % p/p, 1,81 gramos, 11,45 mmol) a una solución de 5-amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida (0,5 gramos, 1,14 mmol, obtenido en la etapa anterior) en etanol (10 ml) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante una noche a TA, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción

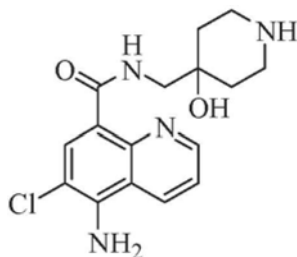
se concentró y la suspensión, obtenida de este modo, se disolvió en agua enfriada (15 ml). El pH se ajustó a ~ 9,5 usando una solución acuosa de amoníaco y el producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

5 Rendimiento: 0,34 gramos (90 %).

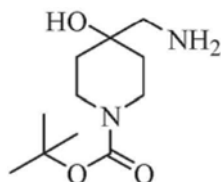
RMN ¹H (δ ppm): 1,55 - 1,72 (5H, m), 2,66 - 2,76 (4H, m), 3,61 - 3,68 (2H, m), 6,95 (2H, s), 7,55 - 7,58 (1H, m), 8,40 (1H, s), 8,84 - 8,93 (2H, m), 11,07 - 11,09 (1H, t);

Masa (m/z): 337,2 (M+H)⁺, 339,2 (M+H)⁺.

10 **Preparación 6: Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[4-hidroxi-(4-piperidinil)metil] quinolin-8-carboxamida**



15 **Etapla (i): Preparación de 4-aminometil-4-hidroxi piperidin-1-carboxilato de t-butilo**



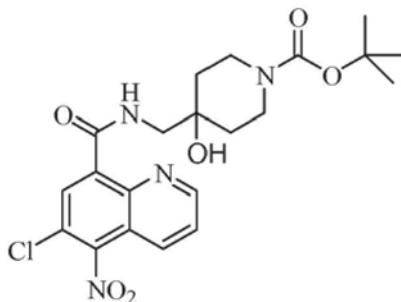
Se añadió 1-oxa-6-aza-espiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (0,5 gramos, 2,34 mmol) a una solución de amoníaco metanólico (20 ml, 14,83 % p/v) a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente en un recipiente cerrado. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró con centrifugación al vacío para obtener el compuesto del título.

20 Rendimiento: 0,41 gramos (76 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,35 - 1,69 (16H, m), 2,61 (2H, s), 3,10 - 3,20 (2H, m), 3,81 - 3,90 (2H, m);

25 Masa (m/z): 231,3 (M+H)⁺.

Etapla (ii): Preparación de 6-Cloro-5-nitro-N-[[4-hidroxi-1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil]quinolin-8-carboxamida



30

Una solución de ácido 6-cloro-5-nitro quinolin-8-carboxílico (0,37 gramos, 1,46 mmol) y carbonildiimidazol (0,28 gramos, 1,72 mmol) en diclorometano (15 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, se añadió una solución de 4-aminometil-4-hidroxi piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,4 gramos, 1,73 mmol) en diclorometano (10 ml). La masa de reacción se agitó durante una noche (12 horas) a TA en una atmósfera de nitrógeno, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se lavó con agua enfriada (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se concentró con centrifugación al vacío para proporcionar el compuesto del título.

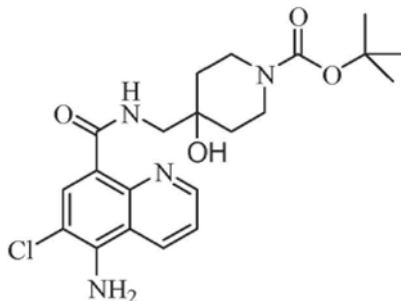
40 Rendimiento: 0,68 gramos (100 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,46 - 1,72 (11H, m), 2,60 - 2,65 (2H, m), 3,17 - 3,23 (2H, m), 3,66 - 3,85 (4H, m), 7,70 - 7,73 (1H, m), 8,16 - 8,19 (1H, m), 8,93 (1H, s), 9,05 - 9,07 (1H, m), 11,23 - 11,27 (1H, t);

Masa (m/z): 465,1 (M+H)⁺, 467,1 (M+H)⁺.

Etapa (iii): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[4-hidroxi-1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil]quinolin-8-carboxamida

5



Se añadió polvo de hierro (0,34 gramos, 6,08 mmol) y cloruro de amonio (0,34 gramos, 6,35 mmol) a una solución de 6-cloro-5-nitro-N-[[4-hidroxi-1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil]quinolin-8-carboxamida (0,7 gramos, 1,46 mmol) en una mezcla de etanol (14 ml), tetrahidrofurano (7 ml) y agua (3,5 ml). La masa de reacción se agitó durante 6 horas a 75 °C, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró, la suspensión, obtenida de este modo, se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (10 ml) mediante agitación durante 30 minutos. Ambas capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y una solución de salmuera (15 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo en bruto, obtenida de este modo, se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo:n-hexano (50:50) para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 0,50 gramos (78,61 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,29 - 1,49 (13H, m), 3,06 - 3,10 (2H, m), 3,42 - 3,46 (2H, m), 3,60 - 3,63 (2H, m), 4,76 (1H, s), 6,92 (2H, s a), 7,55 - 7,58 (1H, m), 8,39 (1H, s), 8,83 - 8,92 (2H, m), 10,97 - 11,00 (1H, t);

Masa (m/z): 435,2 (M+H)⁺, 437,2 (M+H)⁺.

Etapa (iv): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[4-hidroxi-(4-piperidinil)metil] quinolin-8-carboxamida

25

Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico (30 % p/p, 0,05 gramos, 1,72 mmol) a una solución de 5-amino-6-cloro-N-[[4-hidroxi-1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil]quinolin-8-carboxamida (0,25 gramos, 0,57 mmol) en diclorometano (10 ml) a 10 °C. La masa de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró y la suspensión, obtenida de este modo, se disolvió en agua enfriada (15 ml). El pH se ajustó a ~ 9,5 usando una solución acuosa de amoniaco y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

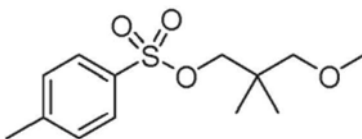
Rendimiento: 0,17 gramos (87 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,19 - 1,22 (2H, m), 1,34 (2H, s), 2,71 - 2,74 (2H, m), 2,78 - 2,84 (2H, m), 3,15 (1H, s), 3,40 - 3,42 (2H, m), 4,08 - 4,11 (1H, m), 6,91 (2H, s a), 7,55 - 7,58 (1H, dd; J = 8,56, 4,16 Hz), 8,39 (1H, s), 8,84 - 8,86 (1H, m), 8,91 - 8,92 (1H, m), 10,96 - 10,99 (1H, t);

Masa (m/z): 335,1 (M+H)⁺, 337,4 (M+H)⁺.

Preparación 7: Preparación de Tolueno-4-sulfonato de 2,2-dimetil-3-metoxipropilo

40



Etapa (i): Preparación de 2,2-dimetil-3-metoxi propan-1-ol

45



Una solución de 2,2-dimetil propano-1,3-diol (10 gramos, 0,096 mol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de NaH (60 %, 3,84 gramos, 0,160 mol) en tetrahidrofurano (60 ml) a 0 °C. La masa de reacción se calentó lentamente a 80 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió yoduro de metilo (15 gramos, 0,105 mol). La masa de reacción se agitó durante una noche (20

50

horas) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se vertió en agua enfriada (100 ml) y el producto se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y una solución de salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando metanol: cloroformo (1,5:98,5) para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 6,5 gramos (57,52 %).

RMN ¹H (δ ppm): 0,90 (6H, s), 2,66 - 2,68 (1H, t), 3,23 (2H, s), 3,33 (3H, s), 3,42 - 3,43 (2H, d);

Masa (m/z): 119,4 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de Tolueno-4-sulfonato de 2,2-dimetil-3-metoxipropilo

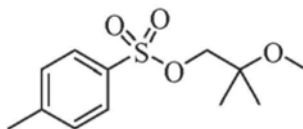
Se añadió en porciones cloruro de p-tolueno sulfonilo (3,74 gramos, 0,019 mol) a una solución agitada de 2,2-dimetil-3-metoxi propan-1-ol (2,0 gramos, 0,160 mol) en piridina (60 ml) a 0 °C. La masa de reacción se agitó durante una noche (20 horas) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se vertió en una solución enfriada 1 N de HCl acuoso (60 ml) y el producto se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (40 ml) y una solución de salmuera (40 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 4,25 gramos (92,19 %).

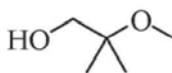
RMN ¹H (δ ppm): 0,87 (6H, s), 2,44 (3H, s), 3,06 (2H, s), 3,22 (3H, s), 3,78 (2H, s), 7,33 - 7,35 (2H, d, J = 8,00 Hz), 7,77 - 7,79 (2H, d, J = 8,00 Hz);

Masa (m/z): 273,2 (M+H)⁺.

Preparación 8: Preparación de Tolueno-4-sulfonato de 2-metoxi-2-metil propilo



Etapa (i): Preparación de 2-metoxi-2-metil propan-1-ol



Una solución de óxido de isobutileno (1,0 gramos, 13,888 mmol) y cloruro de indio (0,61 gramos, 2,757 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 50 °C durante 5 horas mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 0,18 gramos (12,5 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,16 (6H, s), 1,94 - 1,97 (1H, t), 3,23 (3H, s), 3,42 - 3,44 (2H, d);

Masa (m/z): 105,1 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de Tolueno-4-sulfonato de 2-metoxi-2-metil propilo

Se añadió en porciones cloruro de p-tolueno sulfonilo (0,36 gramos, 1,889 mmol) a una solución agitada de 2-metoxi-2-metil propan-1-ol (0,18 gramos, 1,73 mmol) en piridina (2 ml) a 0 °C. La masa de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se vertió en una solución enfriada 1 N de HCl acuoso (10 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y una solución de salmuera (5 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

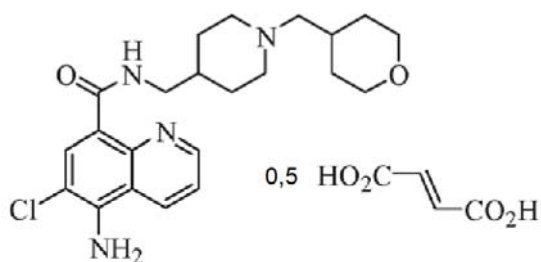
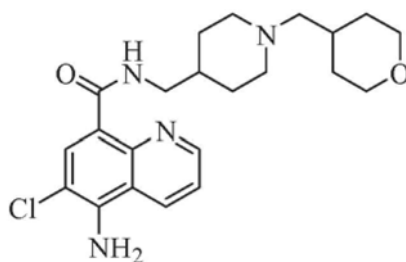
Rendimiento: 0,26 gramos (12,5 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,13 (6H, s), 2,45 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,85 (2H, s), 7,33 - 7,35 (2H, d, J = 8,00 Hz), 7,79 - 7,81 (2H, d, J = 8,00 Hz);

Masa (m/z): 259,2 (M+H)⁺.

Ejemplos

Los nuevos compuestos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos experimentales, usando condiciones y materiales adecuados.

Ejemplo 1: Preparación de Hemifumarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida**5 Etapa (i): Preparación de 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida**

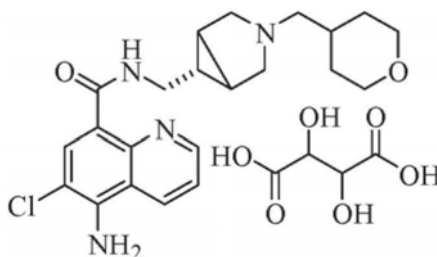
10 Una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-{[4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida (5,60 gramos, 0,017 mol, obtenida de la preparación 2) y tetrahidro piran-4-carboxaldehído (2,40 gramos, 0,021 mol) en dicloroetano (70 ml) se enfrió a 10 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (7,45 gramos, 0,035 mol) a la masa de reacción anterior. Se agitó adicionalmente durante una noche a TA, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró y la suspensión, obtenida de este modo, se inactivó en agua (150 ml). El pH de la masa resultante se ajustó a ~ 9,5 usando una solución acuosa de amoníaco y el producto se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y una solución de salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando trietilamina: metanol: cloroformo (0,5:2:97,5) para proporcionar el compuesto del título.

20 Rendimiento: 5,80 gramos (80 %).
 RMN ¹H (δ ppm): 1,21 - 1,30 (2H, m), 1,39 - 1,41 (2H, m), 1,64 - 1,74 (3H, m), 1,78 - 1,81 (3H, m), 1,89 - 1,94 (2H, m), 2,15 - 2,17 (2H, m), 2,86 - 2,89 (2H, m), 3,34 - 3,40 (2H, m), 3,45 - 3,48 (2H, m), 3,93 - 3,96 (2H, m), 4,98 (2H, s), 7,43 - 7,46 (1H, m), 8,76 (1H, s), 8,76 - 8,81 (1H, dd, J = 8,64, 1,32 Hz), 8,87 - 8,90 (1H, m), 11,06 - 11,10 (1H, t);
 25 Masa (m/z): 417,4 (M+H)⁺, 419,2 (M+H)⁺.

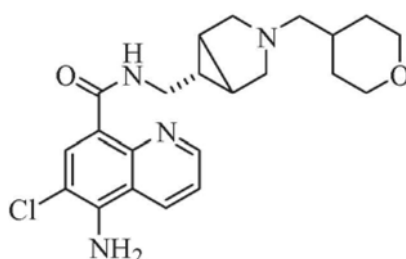
Etapa (ii): Preparación de Hemifumarato de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida

30 Una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida (35,0 gramos, 0,083 moles, obtenida en la etapa anterior) en etanol (105 ml) se calentó a 80 °C con agitación durante 10 minutos para obtener una solución transparente. Se añadió lentamente una solución de ácido fumárico (6,82 gramos, 0,058 moles) en etanol (140 ml) a 80 °C. Durante la adición se observó la formación de sólidos. Después de la finalización de la adición (~10 minutos), la masa se agitó adicionalmente durante 30 minutos a 80 °C. La masa se dejó enfriar a TA por sí sola y después se enfrió adicionalmente a 10 °C usando un baño de hielo. Después de 30 minutos, la masa sólida se filtró al vacío. La masa sólida, obtenida de este modo, se lavó con éter dietílico enfriado (140 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

35 Rendimiento: 34,49 gramos (86,5 %).
 40 RMN ¹H (δ ppm): 1,04 - 1,07 (2H, m), 1,23 - 1,31 (2H, m), 1,51 - 1,54 (3H, m), 1,64 - 1,69 (3H, m), 1,90 - 2,00 (2H, m), 2,19 - 2,22 (2H, m), 2,89 - 2,93 (2H, m), 3,18 - 3,30 (4H, m), 3,74 - 3,79 (2H, m), 6,50 (1H, s), 6,89 (2H, s), 7,51 - 7,54 (1H, m), 8,35 (1H, s), 8,76 - 8,81 (1H, dd, J = 8,60, 0,76 Hz), 8,87 - 8,90 (1H, m), 10,85 - 10,88 (1H, t);
 Masa (m/z): 417,4 (M+H)⁺, 419,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 2: Preparación de L(+)-tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil]quinolin-8-carboxamida

5 **Etapa (i): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil]quinolin-8-carboxamida**



10 Una solución de 5-amino-6-cloro-N-[[3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil]quinolin-8-carboxamida (0,30 gramos, 0,947 mmol, obtenida de la preparación 4) y tetrahidro piran-4-carboxaldehído (0,14 gramos, 1,228 mmol) en dicloroetano (30 ml) se enfrió a 10 °C y se trató con triacetoxiborohidruro sódico (0,40 gramos, 1,886 mmol). La masa de reacción se agitó durante una noche a TA, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se vertió en agua (40 ml). El pH de la masa resultante se ajustó a ~ 9,5 con una solución acuosa de amoniaco y el producto se extrajo con DCM (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (25 ml) y una solución de salmuera (25 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando trietilamina: metanol: cloroformo (0,5:2:97,5) para proporcionar el compuesto del título.

15 Rendimiento: 0,23 gramos (59 %).
 RMN ¹H (δ ppm): 1,29 - 1,36 (2H, m), 1,58 - 1,65 (1H, m), 1,69 - 1,73 (2H, m), 1,94 - 1,99 (3H, m), 3,04 - 3,08 (2H, m), 3,34 - 3,59 (8H, m), 3,93 - 3,98 (2H, m), 7,53 - 7,56 (1H, m), 8,54 (1H, s), 8,70 - 8,72 (1H, m), 8,95 - 8,97 (1H, m);
 Masa (m/z): 415,4 (M+H)⁺, 417,3 (M+H)⁺.

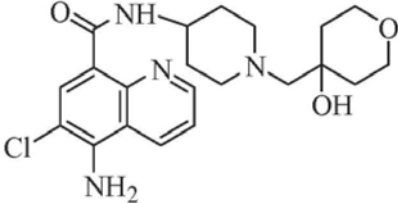
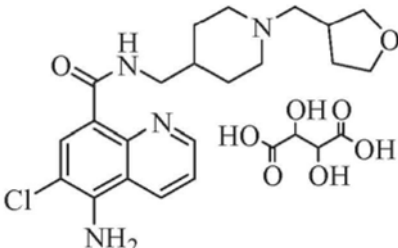
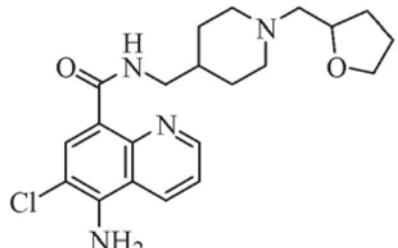
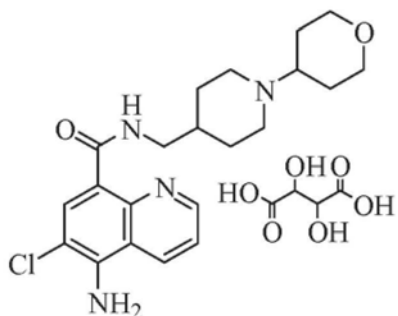
25 **Etapa (ii): Preparación de L(+)-tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil]quinolin-8-carboxamida**

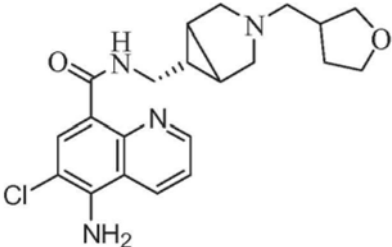
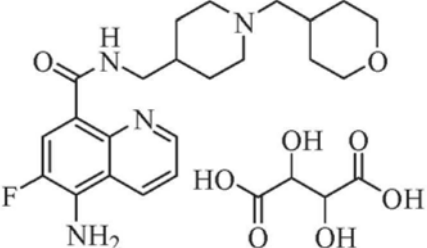
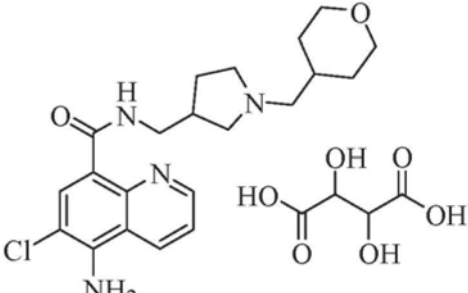
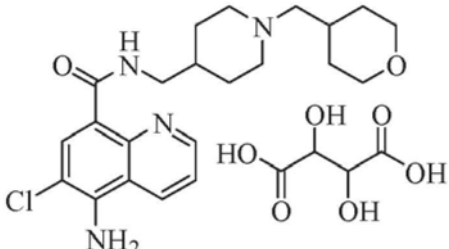
30 Una solución de ácido L(+)-tartárico (0,08 gramos, 0,554 mol) en 5 ml de metanol se añadió a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil]quinolin-8-carboxamida (0,23 gramos, 0,554 mol, obtenido en la etapa anterior) en metanol (20 ml). La masa transparente, obtenida de este modo, se agitó adicionalmente durante 2 horas a TA. El disolvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró con éter dietílico (20 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título.

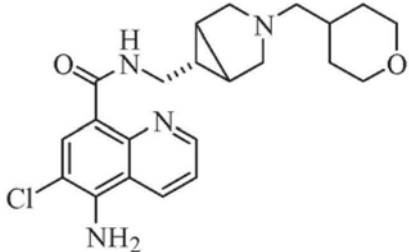
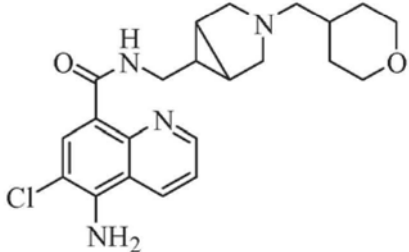
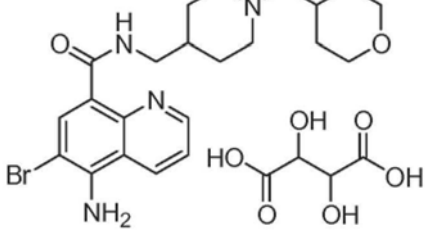
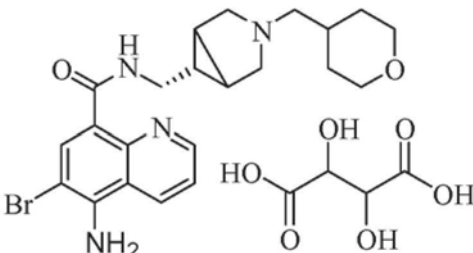
35 Rendimiento: 0,26 gramos (85 %).
 RMN ¹H (δ ppm): 1,27 - 1,37 (2H, m), 1,59 - 1,64 (1H, m), 1,67 - 1,70 (2H, m), 1,95 - 1,99 (3H, m), 3,03 - 3,05 (2H, m), 3,35 - 3,56 (8H, m), 3,92 - 3,96 (2H, m), 4,46 (2H, s), 7,54 - 7,57 (1H, m), 8,52 (1H, s), 8,69 - 8,71 (1H, m), 8,94 - 8,95 (1H, m);
 Masa (m/z): 415,4 (M+H)⁺, 417,3 (M+H)⁺.

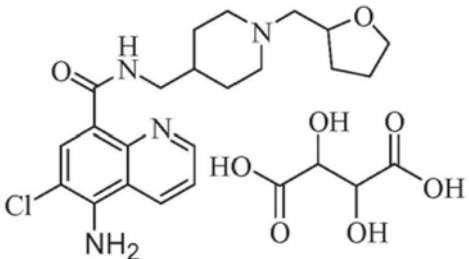
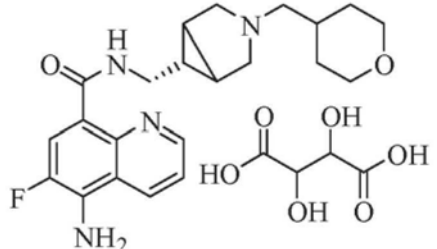
40 **Ejemplos 3 a 19:** Los compuestos de los Ejemplos 3 a 19 se prepararon siguiendo los procedimientos experimentales como se ha descrito en los Ejemplos 1 a 2 dados anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

Número de Ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
-------------------	-----------------------------	--------------------------

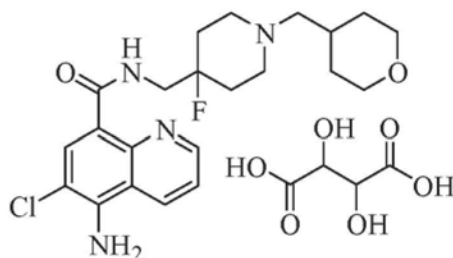
Número de Ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
3.	5-Amino-6-cloro- <i>N</i> -[1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,24 - 1,28 (2H, m), 1,33 - 1,37 (2H, m), 1,51 - 1,58 (4H, m), 1,84 - 1,91 (3H, m), 3,28 (1H, m), 2,44 - 2,50 (2H, m), 3,53 - 3,88 (6H, m), 6,81 (2H, s a), 7,54 - 7,58 (1H, m), 8,28 (1H, s), 8,83 - 8,86 (1H, m), 8,94 - 8,96 (1H, m), 10,91 - 10,93 (1H, d); Masa (m/z): 403,1 (M+H) ⁺ , 405,2 (M+H) ⁺ .
4.	L(+)-Tartarato de (R,S) 5-amino-6-cloro- <i>N</i> -[[1-(tetrahidro-3-furanilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,66 - 1,73 (3H, m), 2,05 - 2,09 (3H, m), 2,20 - 2,22 (1H, m), 2,68 - 2,71 (1H, m), 2,98 - 3,01 (2H, m), 3,15 - 3,17 (2H, m), 3,46 - 3,60 (5H, m), 3,75 - 3,77 (1H, m), 3,87 - 3,96 (2H, m), 4,43 (2H, s), 7,53 - 7,56 (1H, m), 8,51 (1H, s), 8,68 - 8,70 (1H, dd, J = 7,30, 1,31 Hz), 8,92 - 8,93 (1H, m); Masa (m/z): 403,2 (M+H) ⁺ , 405,1 (M+H) ⁺ .
5.	(R,S) 5-Amino-6-cloro- <i>N</i> -[[1-(tetrahidro-2-furanilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,41 - 1,50 (3H, m), 1,64 - 1,75 (6H, m), 1,87 - 2,00 (4H, m), 2,28 - 2,31 (2H, m), 2,80 - 3,01 (2H, m), 3,55 - 3,57 (1H, m), 3,69 - 3,78 (1H, m), 3,88 - 3,91 (1H, m), 6,87 (2H, s a), 7,55 - 7,58 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,83 - 8,86 (1H, dd, J = 8,68, 1,40 Hz), 8,93 - 8,94 (1H, m), 10,88 - 10,91 (1H, t); Masa (m/z): 403,2 (M+H) ⁺ , 405,1 (M+H) ⁺ .
6.	L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro- <i>N</i> -[[1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,56 - 1,65 (2H, m), 1,72 - 1,78 (2H, m), 2,01 - 2,03 (2H, m), 2,13 - 2,16 (2H, m), 3,00 - 3,06 (2H, m), 3,40 - 3,52 (6H, m), 3,62 - 3,65 (2H, m), 4,05 - 4,08 (2H, m), 4,53 (2H, s), 7,55 - 7,58 (1H, m), 8,53 (1H, s), 8,83 - 8,86 (1H, dd, J = 8,68, 1,40 Hz), 8,93 - 8,94 (1H, m); Masa (m/z): 403,1 (M+H) ⁺ , 405,2 (M+H) ⁺ .

Número de Ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
7.	<p>5-Amino-6-cloro-<i>N</i>-{[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il] metil} quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 0,84 - 0,87 (1H, m), 0,97 - 0,98 (1H, m), 1,34 - 1,37 (2H, m), 1,83 - 1,89 (2H, m), 2,20 - 2,30 (5H, m), 2,92 - 2,98 (2H, m), 3,54 - 3,56 (2H, m), 3,62 - 3,67 (3H, m), 6,91 (2H, s a), 7,55 - 7,58 (1H, m), 8,38 (1H, s), 8,83 - 8,86 (1H, dd, J = 8,60, 1,20 Hz), 8,95 - 8,96 (1H, m), 10,86 - 10,88 (1H, t); Masa (m/z): 401,3 (M+H)⁺, 403,2 (M+H)⁺.</p>
11.	<p>L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-<i>N</i>-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] metil} quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,07 - 1,10 (1H, m), 1,18 - 1,22 (2H, m), 1,56 - 1,66 (4H, m), 1,82 - 1,85 (3H, m), 1,99 - 2,01 (1H, m), 2,71 - 2,79 (3H, m), 3,04 - 3,09 (2H, m), 3,16 - 3,38 (4H, m), 3,81 - 3,84 (2H, m), 4,25 (2H, s), 6,76 (2H, s a), 7,54 - 7,57 (1H, m), 8,28 - 8,29 (1H, m), 8,82 - 8,84 (1H, m), 8,93 - 8,94 (1H, m), 10,99 (1H, s a); Masa (m/z): 401,2 (M+H)⁺.</p>
12.	<p>L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-<i>N</i>-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-pirrolidinil] metil} quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,08 - 1,14 (2H, m), 1,49 - 1,64 (4H, m), 1,71 - 1,78 (1H, m), 1,95 - 1,98 (1H, m), 2,53 - 2,60 (2H, m), 2,88 - 2,98 (2H, m), 3,18 - 3,25 (2H, m), 3,33 - 3,43 (4H, m), 3,75 - 3,80 (2H, m), 4,08 (2H, s), 6,91 (2H, s a), 7,54 - 7,57 (1H, m), 8,34 (1H, s), 8,81 - 8,83 (1H, dd, J = 8,68, 0,96 Hz), 8,91 - 8,92 (1H, m), 10,90 - 10,93 (1H, t); Masa (m/z): 403,1 (M+H)⁺, 405,2 (M+H)⁺.</p>
13.	<p>L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-<i>N</i>-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,04 - 1,07 (2H, m), 1,23 - 1,31 (2H, m), 1,51 - 1,54 (3H, m), 1,64 - 1,69 (3H, m), 1,90 - 2,00 (2H, m), 2,19 - 2,22 (2H, m), 2,89 - 2,93 (2H, m), 3,18 - 3,30 (4H, m), 3,74 - 3,79 (2H, m), 4,50 (1H, s), 6,89 (2H, s), 7,51 - 7,54 (1H, m), 8,35 (1H, s), 8,76 - 8,81 (1H, dd, J = 8,60, 0,76 Hz), 8,87 - 8,90 (1H, m), 10,85 - 10,88 (1H, t); Masa (m/z): 417,4 (M+H)⁺, 419,2 (M+H)⁺.</p>

Número de Ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
14.	<p>(Exo) 5-Amino-6-cloro-<i>N</i>-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil} quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,21 - 1,27 (3H, m), 1,31 - 1,39 (3H, m), 1,49 - 1,54 (3H, m), 2,11 - 2,15 (3H, m), 2,88 - 2,95 (2H, m), 3,16 - 3,25 (4H, m), 3,71 - 3,79 (2H, m), 6,88 (2H, s), 7,53 - 7,56 (1H, m), 8,35 (1H, s), 8,80 - 8,83 (1H, m), 8,92 - 8,93 (1H, m), 10,83 (1H, s a); Masa (m/z): 415,4 (M+H)⁺, 417,3 (M+H)⁺.</p>
15.	<p>5-Amino-6-cloro-<i>N</i>-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil} quinolin-8-carboxamida (mezcla exo/endo)</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,21 - 1,28 (2H, m), 1,58 - 1,67 (4H, m), 1,40 - 1,48 (2H, m), 2,29 - 2,32 (4H, m), 3,03 - 3,05 (2H, m), 3,34 - 3,48 (4H, m), 3,94 - 3,97 (2H, m), 4,97 (2H, s a), 7,47 - 7,50 (1H, m), 8,24 - 8,26 (1H, m), 8,79 (1H, s), 8,93 - 8,94 (1H, m), 11,00 (1H, s a); Masa (m/z): 415,2 (M+H)⁺, 417,1 (M+H)⁺.</p>
16.	<p>L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-<i>N</i>-{[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,06 - 1,17 (2H, m), 1,34 - 1,41 (2H, m), 1,56 - 1,83 (6H, m), 2,28 - 2,44 (4H, m), 3,02 - 3,07 (2H, m), 3,23 - 3,34 (4H, m), 3,78 - 3,82 (2H, m), 4,09 (2H, s), 6,88 (2H, s a), 7,55 - 7,58 (1H, m), 8,51 (1H, s), 8,85 - 8,87 (1H, m), 8,94 - 8,95 (1H, m), 10,88 - 10,91 (1H, t); Masa (m/z): 461,1 (M+H)⁺; 463,2 (M+H)⁺.</p>
17.	<p>L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-<i>N</i>-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil} quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,00 - 1,10 (2H, m), 1,40 - 1,62 (6H, m), 2,35 - 2,41 (2H, m), 3,04 - 3,10 (2H, m), 3,19 - 3,27 (6H, m), 3,75 - 3,79 (2H, m), 4,19 (2H, s), 6,87 (2H, s a), 7,55 - 7,58 (1H, dd, J = 8,56, 4,16 Hz), 8,51 (1H, s), 8,85 - 8,87 (1H, dd, J = 0,88, 7,76 Hz), 8,96 (1H, m), 10,85 - 10,88 (1H, t); Masa (m/z): 459,4 (M+H)⁺; 461,2 (M+H)⁺.</p>

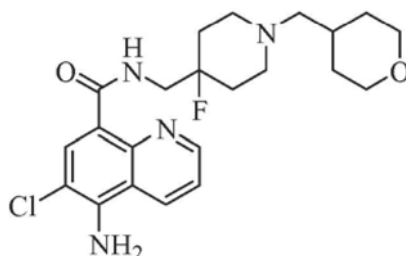
Número de Ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
18.	L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(tetrahidro-2-furanilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,29 - 1,35 (1H, m), 1,55 - 1,67 (3H, m), 1,93 - 2,15 (6H, m), 3,05 - 3,13 (3H, m), 3,51 - 3,52 (2H, m), 3,66 - 3,68 (2H, m), 3,81 - 3,82 (1H, m), 3,92 - 3,93 (1H, m), 4,27 - 4,29 (1H, m), 4,43 (2H, s), 7,53 - 7,56 (1H, dd, J = 8,56, 4,24 Hz), 8,51 (1H, s), 8,68 - 8,70 (1H, m), 8,92 - 8,93 (1H, m); Masa (m/z): 403,4 (M+H) ⁺ ; 405,4 (M+H) ⁺ .
19.	L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il] metil] quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,02 - 1,08 (2H, m), 1,17 - 1,21 (1H, m), 1,32 - 1,34 (1H, m), 1,46 - 1,75 (6H, m), 2,50 - 2,65 (1H, m), 3,15 - 3,22 (6H, m), 3,77 - 3,79 (2H, m), 3,98 - 4,11 (1H, m), 4,24 (2H, s), 6,73 (2H, s a), 7,53 - 7,56 (1H, dd, J = 8,52; 4,08 Hz), 8,25 - 8,28 (1H, m), 8,79 - 8,82 (1H, m), 8,92 - 8,93 (1H, m), 10,94 - 10,95 (1H, t); Masa (m/z): 399,5 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 20: Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida



5

Etapa (i): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida



10

Una solución de 5-amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-(4-piperidinil)metil] quinolin-8-carboxamida (0,1 gramos, 0,297 mmol, obtenida de la preparación 5) y tetrahidro piran-4-carboxaldehído (0,040 gramos, 0,356 mol) en dicloroetano (5 ml) se enfrió a 10 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,126 gramos, 0,594 mmol) a la masa de reacción anterior. Se agitó adicionalmente durante una noche a TA, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se inactivó en agua (10 ml). El pH de la masa resultante se ajustó a ~ 9,5 usando una solución acuosa de amoníaco y el producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por

15

cromatografía ultrarrápida usando trietilamina: metanol: cloroformo (0,5:2:97,5) para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 0,103 gramos (80 %).

5 RMN ¹H (δ ppm): 1,25 - 1,32 (2H, m), 1,63 - 1,67 (2H, m), 1,75 - 1,92 (2H, m), 2,21 - 2,28 (2H, m), 2,33 - 2,36 (2H, m), 2,62 - 2,65 (2H, m), 2,99 - 3,02 (1H, m), 3,36 - 3,39 (2H, m), 3,65 - 3,72 (2H, m), 3,76 - 3,83 (2H, m), 3,93 - 3,97 (2H, m), 4,99 (2H, s), 7,44 - 7,47 (1H, dd, J = 8,56 Hz; 4,24 Hz), 8,22 - 8,24 (1H, m), 8,77 (1H, s), 8,90 - 8,91 (1H, m), 11,27 - 11,29 (1H, t);

Masa (m/z): 435,3 (M+H)⁺; 437,4 (M+H)⁺.

10 **Etapa (ii): Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida**

Se añadió ácido L(+)-tartárico (0,034 gramos, 0,230 mmol) a una solución de 5-amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida (0,1 gramos, 0,230 mmol, obtenida de la etapa anterior) en metanol (5 ml) y se agitó durante 30 minutos a TA. La masa de reacción se evaporó al vacío, la masa obtenida se trituró con éter dietílico (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

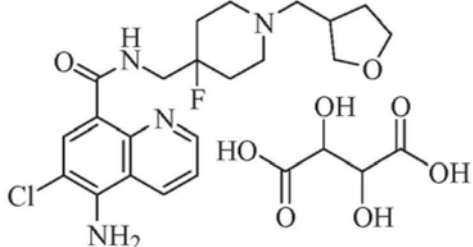
Rendimiento: 0,12 gramos (89 %).

15 RMN ¹H (δ ppm): 1,07 - 1,10 (2H, m), 1,57 - 1,60 (2H, m), 1,75 - 1,89 (4H, m), 2,31 - 2,40 (2H, m), 2,83 - 2,87 (2H, m), 3,23 - 3,29 (4H, m), 3,65 - 3,72 (2H, m), 3,78 - 3,81 (2H, m), 4,04 - 4,07 (1H, m), 4,23 (2H, s), 6,98 (2H, s a), 7,56 - 7,59 (1H, dd, J = 8,56 Hz, 4,24 Hz), 8,40 (1H, s), 8,85 - 8,87 (1H, m), 8,92 - 8,93 (1H, m), 11,09 - 11,12 (1H, t);

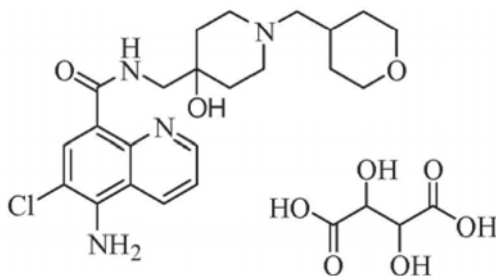
20 Masa (m/z): 435,3 (M+H)⁺; 437,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 21: El compuesto del Ejemplo 21 se preparó siguiendo los procedimientos experimentales como se ha descrito en el Ejemplo 20 dado anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

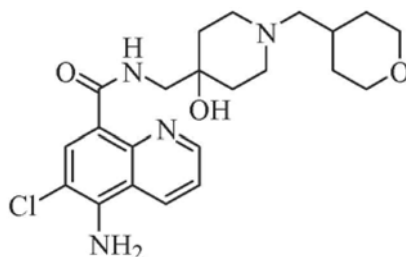
25

Número de ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
21.	L(+)-Tartarato de (R,S) 5-amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-1-(tetrahidro-3-furanilmetil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,47 - 1,50 (1H, m), 1,70 - 1,73 (1H, m), 1,79 - 1,81 (3H, s), 1,90 - 1,93 (1H, m), 2,31 - 2,40 (4H, m), 2,65 - 2,78 (2H, m), 3,15 - 3,21 (1H, m), 3,49 - 3,70 (6H, m), 4,22 (2H, s), 6,98 (1H, s a), 7,56 - 7,59 (1H, dd, J = 8,40, 4,04 Hz), 8,40 (1H, s), 8,85 - 8,93 (2H, m), 11,08 - 11,10 (1H, t); Masa (m/z): 421,3 (M+H) ⁺ ; 423,3 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 22: Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[4-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida



30

Etapa (i): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[4-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il metil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida

5 Se añadió cianoborohidruro sódico (0,028 gramos, 0,435 mmol) a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-[4-hidroxi-(4-piperidinil)metil] quinolin-8-carboxamida (0,1 gramos, 0,297 mmol) y tetrahydro piran-4-carboxaldehído (0,051 gramos, 0,435 mmol) en metanol (5 ml). Se agitó adicionalmente durante una noche a temperatura ambiente, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa

10 de reacción se concentró y la suspensión, obtenida de este modo, se inactivó en agua (10 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando trietilamina: metanol: cloroformo (0,5:2:97,5) para proporcionar el compuesto del título.

15 Rendimiento: 0,057 gramos (44,18 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,00 - 1,11 (2H, m), 1,46 - 1,56 (4H, m), 1,68 - 1,69 (1H, m), 2,06 - 2,10 (2H, m), 2,27 - 2,29 (2H, m), 2,40 - 2,42 (2H, m), 3,21 - 3,33 (4H, m), 3,39 - 3,40 (2H, m), 3,76 - 3,80 (2H, m), 4,48 (1H, s), 6,91 (2H, s a), 7,54 - 7,58 (1H, dd; J = 8,52, 4,24 Hz), 8,39 (1H, s), 8,83 - 8,85 (1H, m), 8,90 - 8,91 (1H, m), 10,95 - 10,97 (1H, t);

Masa (m/z): 433,3 (M+H)⁺, 435,3 (M+H)⁺.

20 **Etapa (ii): Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[4-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il metil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida**

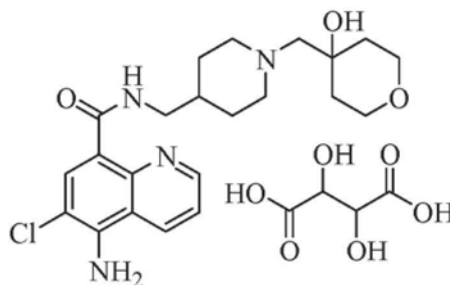
25 Se añadió ácido L(+)-tartárico (0,019 gramos, 0,126 mmol) a una solución de 5-amino-6-cloro-N-[[4-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il metil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida (0,055 gramos, 0,127 mmol) en metanol (5 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La masa de reacción se evaporó al vacío, la masa residual se trituró con éter dietílico (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 0,71 gramos (95,94 %).

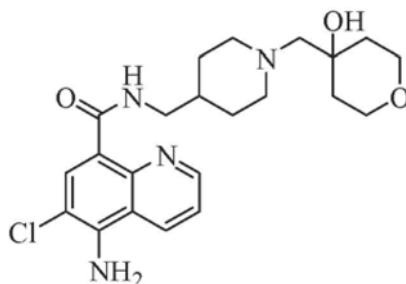
30 RMN ¹H (δ ppm): 1,06 - 1,12 (2H, m), 1,55 - 1,60 (4H, m), 1,65 - 1,68 (2H, m), 1,84 - 1,89 (1H, m), 2,65 - 2,77 (2H, m), 2,82 - 2,90 (2H, m), 3,15 (1H, s), 3,22 - 3,28 (4H, m), 3,44 - 3,48 (2H, m), 3,78 - 3,81 (2H, m), 4,05 (2H, s), 6,94 (2H, s a), 7,55 - 7,59 (1H, dd; J = 8,56, 4,16 Hz), 8,39 (1H, s), 8,84 - 8,86 (1H, m), 8,91 - 8,92 (1H, m), 10,99 - 11,02 (1H, t);

Masa (m/z): 433,3 (M+H)⁺, 435,3 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 23: Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida**



40

Etapa (i): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[1-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida

5 Una solución de 5-amino-6-cloro-N-[[4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida (3,50 gramos, 0,011 mol, obtenida de la preparación 2), 1,6-dioxaspiro[2,5]octano (2,45 gramos, 0,021 mol) y trietilamina (3,25 gramos, 0,032 mol) en metanol (35 ml) se agitó durante una noche a 78 °C, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró y la masa residual en bruto, obtenida de este modo, se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando metanol: trietilamina: cloroformo (5: 2: 93) para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 3,30 gramos (80 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,65 - 1,68 (2H, m), 1,71 - 1,81 (4H, m), 2,03 - 2,06 (3H, m), 3,14 - 3,19 (4H, m), 3,53 - 3,58 (3H, m), 3,61 - 3,65 (2H, m), 3,73 - 3,78 (3H, m), 7,52 - 7,57 (1H, m), 8,53 (1H, s), 8,65 - 8,70 (1H, dd, J = 8,60, 1,48 Hz), 8,93 - 8,94 (1H, m);

Masa (m/z): 433,3 (M+H)⁺, 435,2 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-1[[1-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida

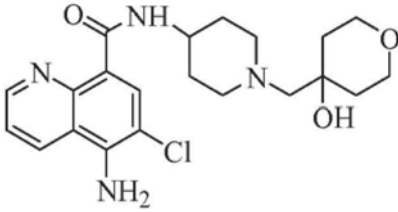
20 Una solución transparente de ácido L(+)-tartárico (0,09 gramos, 0,600 mol) en 5 ml de metanol se añadió a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida (0,26 gramos, 0,6 mmol, obtenida en la etapa anterior) en metanol (20 ml) y DCM (5 ml) a TA. La masa transparente se agitó adicionalmente durante 2 horas a TA. El disolvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituroó adicionalmente con éter dietílico (2 x 5 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título.

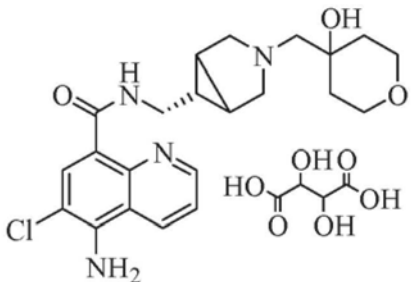
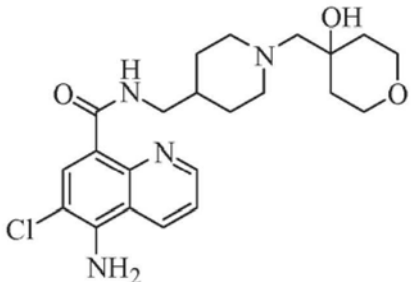
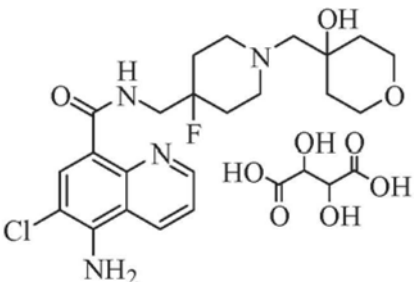
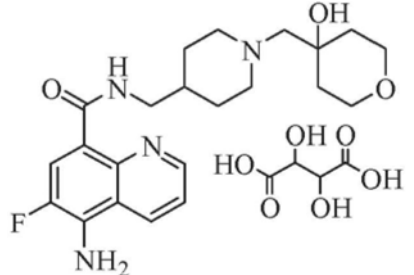
Rendimiento: 0,32 gramos (91 %).

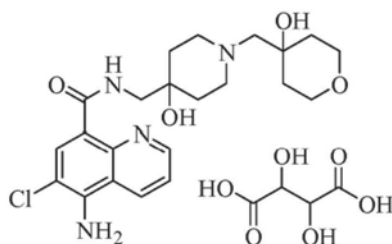
RMN ¹H (δ ppm): 1,64 - 1,67 (2H, m), 1,70 - 1,81 (4H, m), 2,01 - 2,04 (3H, m), 3,13 - 2,17 (4H, m), 3,51 - 3,53 (3H, m), 3,62 - 3,65 (2H, m), 3,72 - 3,79 (3H, m), 4,47 (2H, s), 7,53 - 7,56 (1H, m), 8,51 (1H, s), 8,68 - 8,71 (1H, dd, J = 8,62, 1,44 Hz), 8,92 - 8,93 (1H, m);

Masa (m/z): 433,3 (M+H)⁺, 435,2 (M+H)⁺.

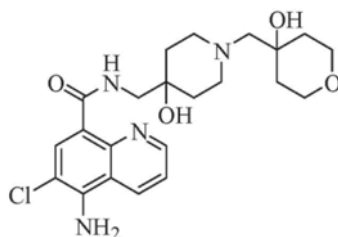
35 **Ejemplos 24 a 28:** Los compuestos de los Ejemplos 24 a 28 se prepararon siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito en el Ejemplo 23 dado anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

Número de ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
24.	5-Amino-6-cloro-N-[[1-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,22 - 1,26 (2H, m), 1,31 - 1,34 (2H, m), 1,51 - 1,56 (4H, m), 1,83 - 1,89 (2H, m), 2,24 - 3,26 (1H, m), 2,46 - 2,48 (2H, m), 3,54 - 3,85 (6H, m), 4,09 - 4,11 (1H, m), 6,88 (2H, s a), 7,53 - 7,56 (1H, m), 8,34 (1H, s), 8,80 - 8,83 (1H, m), 8,92 - 8,93 (1H, m), 10,92 - 10,93 (1H, d); Masa (m/z): 419,2 (M+H) ⁺ , 421,3 (M+H) ⁺ .

Número de ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
25.	<p>L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,27 - 1,38 (4H, m), 1,54 - 1,57 (2H, m), 1,63 - 1,71 (4H, m), 1,90 - 1,91 (2H, m), 3,13 - 3,15 (1H, m), 3,46 - 3,52 (3H, m), 3,72 - 3,77 (3H, m), 4,45 (2H, s), 7,53 - 7,56 (1H, m), 8,52 (1H, s), 8,68 - 8,70 (1H, m), 8,93 (1H, m); Masa (m/z): 431,4 (M+H)⁺, 433,3 (M+H)⁺.</p>
26.	<p>5-Amino-6-cloro-N-[[1-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,23 - 1,29 (4H, m), 1,46 - 1,64 (5H, m), 2,07 - 2,12 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,87 - 2,90 (2H, m), 3,27 - 3,34 (2H, m), 3,52 - 3,61 (4H, m), 4,06 (1H, s a), 6,90 (2H, s), 7,54 - 7,57 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,83 - 8,85 (1H, m), 8,93 - 8,93 (1H, m), 10,87 - 10,90 (1H, t); Masa (m/z): 433,2 (M+H)⁺, 435,2 (M+H)⁺.</p>
27.	<p>L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-1-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,35 - 1,38 (2H, m), 1,52 - 1,57 (2H, m), 1,74 - 1,82 (4H, s), 2,35 - 2,39 (2H, m), 2,51 - 2,57 (3H, m), 2,80 - 2,85 (3H, m), 3,59 - 3,70 (6H, m), 4,22 (2H, 2), 6,97 (1H, s), 7,56 - 7,57 (1H, dd, J = 8,60; 4,24 Hz), 8,40 (1H, s), 8,85 - 8,93 (2H, m), 11,08 - 11,11 (1H, t); Masa (m/z): 451,3 (M+H)⁺, 453,4 (M+H)⁺.</p>
28.	<p>L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-N-[[1-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,29 - 1,32 (4H, m), 1,52 - 1,64 (4H, m), 2,07 - 2,20 (4H, m), 2,88 - 2,91 (2H, m), 3,56 - 3,61 (5H, m), 4,01 - 4,10 (1H, m), 4,24 (2H, s), 6,70 (2H, s), 7,51 - 7,55 (1H, dd, J = 8,44, 4,04 Hz), 8,24 - 8,30 (1H, m), 8,79 - 8,91 (2H, m), 10,94 - 10,96 (1H, t); Masa (m/z): 417,4 (M+H)⁺.</p>

Ejemplo 29: Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[4-hidroxi-1-(4-hidroxi tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida

5 **Etapa (i): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[4-hidroxi-1-(4-hidroxi tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida**



10 Una solución de 5-amino-6-cloro-N-[4-hidroxi-(4-piperidinil)metil] quinolin-8-carboxamida (0,03 gramos, 0,089 mmol, obtenida de la preparación 6), 1,6-dioxaspiro[2,5]octano (0,02 gramos, 0,179 mmol) y trietilamina (0,027 gramos, 0,269 mmol) en metanol (5 ml) se agitó durante 9 horas a 78 °C, mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró y la masa residual, obtenida de este modo, se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando metanol: trietilamina: cloroformo (5: 0,5: 94,5) para proporcionar el compuesto del título.

15 Rendimiento: 0,029 gramos (72,5 %).
 RMN ¹H (δ ppm): 1,36 - 1,41 (2H, m), 1,52 - 1,59 (4H, m), 1,72 - 1,79 (2H, m), 2,84 - 2,88 (4H, m), 3,16 (2H, s), 3,42 - 3,44 (2H, m), 3,51 - 3,65 (4H, m), 4,11 (2H, s), 6,91 (2H, s a), 7,54 - 7,57 (1H, dd; J = 8,60, 4,20 Hz), 8,41 (1H, s), 8,83 - 8,86 (1H, m), 8,90 - 8,92 (1H, m), 10,99 - 11,02 (1H, t);
 Masa (m/z): 449,4 (M+H)⁺, 451,3 (M+H)⁺.

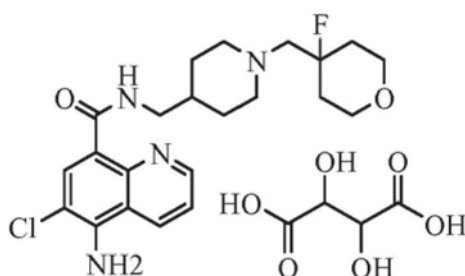
20

Etapa (ii): Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[4-hidroxi-1-(4-hidroxi tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida

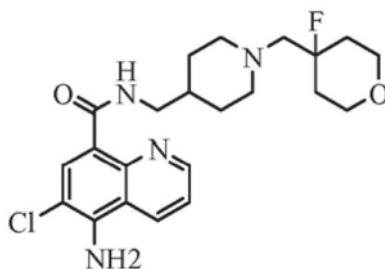
25 Se añadió ácido L(+)-tartárico (0,010 gramos, 0,066 mmol) a una solución de 5-amino-6-cloro-N-[[4-hidroxi-1-(4-hidroxi tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida (0,029 gramos, 0,064 mmol, obtenida en la etapa anterior) en metanol (5 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La masa de reacción se evaporó al vacío y la masa residual se trituró con éter dietílico (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

30 Rendimiento: 0,037 gramos (95,86 %).
 RMN ¹H (δ ppm): 1,37 - 1,41 (2H, m), 1,53 - 1,60 (4H, m), 1,71 - 1,79 (2H, m), 2,83 - 2,87 (4H, m), 3,15 (2H, s), 3,43 - 3,44 (2H, m), 3,52 - 3,65 (6H, m), 4,10 (2H, s), 6,92 (2H, s a), 7,55 - 7,58 (1H, dd; J = 8,62, 4,20 Hz), 8,40 (1H, s), 8,84 - 8,86 (1H, m), 8,91 - 8,92 (1H, m), 10,98 - 11,00 (1H, t);
 Masa (m/z): 449,4 (M+H)⁺, 451,3 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 30: Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida

40

Etapa (i) Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[1-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida

5 Se añadió DAST (0,15 gramos, 0,924 mmol) a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida (0,2 gramos, 0,462 mmol, obtenida de la etapa (i) del Ejemplo 23) en DCM (10 ml) a -30 °C. La temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por

10 cromatografía de capa fina. Después de la finalización de la reacción (cromatografía de capa fina), la masa se inactivó en agua enfriada (10 ml). El pH de la masa se ajustó a pH ~ 9,5 usando amoníaco acuoso, el compuesto se extrajo con DCM (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y una solución de salmuera (5 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró con centrifugación al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando TEA: metanol: cloroformo (0,5:2:97,5)

15 para proporcionar el compuesto del título.
Rendimiento: 0,052 gramos (52 %).
RMN ¹H (δ ppm): 1,39 - 1,48 (2H, m), 1,64 - 1,71 (2H, m), 1,78 - 1,85 (6H, m), 2,16 - 2,21 (2H, m), 2,94 - 2,97 (2H, m), 3,47 - 3,51 (2H, m), 3,71 - 3,81 (3H, m), 4,97 (2H, s a), 7,47 - 7,50 (1H, m), 8,24 - 8,27 (1H, dd, J = 8,56, 1,48 Hz), 8,80 (1H, s), 8,91 - 8,92 (1H, m), 11,08 - 11,11 (1H, t);

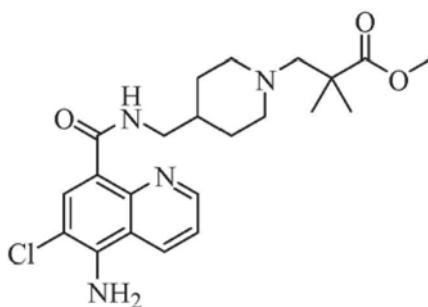
20 Masa (m/z): 435,2 (M+H)⁺, 437,4 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida

25 Una solución transparente de ácido L(+)-tartárico (0,010 gramos, 0,069 mol) en 1 ml de metanol se añadió a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida (0,03 gramos, 0,069 mmol, obtenido en la etapa anterior) en metanol (1 ml). La masa transparente se agitó adicionalmente durante 2 horas a TA. El disolvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró adicionalmente con éter dietílico (2 x 2 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título.

30 Rendimiento: 0,036 gramos (88 %).
RMN ¹H (δ ppm): 1,27 - 1,34 (2H, m), 1,48 - 1,58 (1H, m), 1,60 - 1,73 (6H, m), 2,10 - 2,16 (2H, m), 2,90 - 2,93 (2H, m), 3,15 - 3,20 (4H, m), 3,49 - 3,55 (2H, m), 3,63 - 3,66 (2H, m), 4,25 (2H, s), 6,90 (2H, s a), 7,55 - 7,58 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,83 - 8,85 (1H, m), 8,93 - 8,94 (1H, m), 10,88 - 10,91 (1H, t);

35 Masa (m/z): 435,2 (M+H)⁺, 437,2 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 31: Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[1-(2-metoxi carbonil-2-metil propan-1-il)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida

40 Una solución de 5-amino-6-cloro-N-[[4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida (0,35 gramos, 1,09 mmol, obtenida de la preparación 2) y 2,2-dimetil-3-oxo propionato de metilo (0,3 gramos, 2,3 mmol) en dicloroetano (20 ml) se enfrió a 10 °C y se trató con triacetoxiborohidruro sódico (0,58 gramos, 2,73 mmol). La masa de reacción se agitó durante una noche a TA, el progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró y la suspensión obtenida se inactivó en agua (30 ml). El pH de la masa se ajustó a ~ 9,5 usando amoníaco acuoso, el compuesto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica

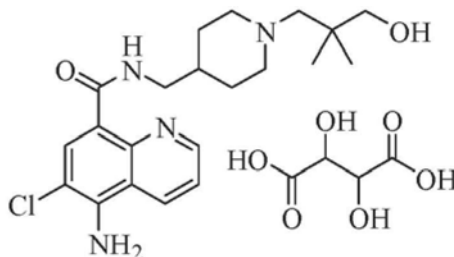
45

combinada se lavó con agua (15 ml) y una solución de salmuera (15 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró con centrifugación al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando TEA: metanol: cloroformo (0,25:0,75:99) para proporcionar el compuesto.

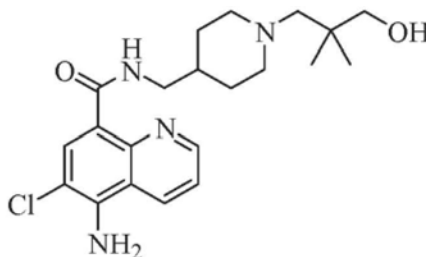
Rendimiento: 0,3 gramos (43 %).

- 5 RMN ¹H (δ ppm): 1,05 (6H, s), 1,21 - 1,28 (3H, m), 1,58 - 1,61 (2H, m), 2,04 - 2,10 (2H, m), 2,39 - 2,47 (2H, m), 2,67 - 2,70 (2H, m), 3,25 - 3,28 (2H, m), 3,55 (3H, s), 6,91 (2H, s a), 7,54 - 7,57 (1H, dd, J = 8,56, 4,20 Hz), 8,37 (1H, s), 8,83 - 8,85 (1H, m), 8,92 - 8,93 (1H, m), 10,87 - 10,90 (1H, t);
Masa (m/z): 433,4 (M+H)⁺; 435,3 (M+H)⁺.

- 10 **Ejemplo 33: Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-1[1-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida**



- 15 **Etapla (i): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-1[1-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida**



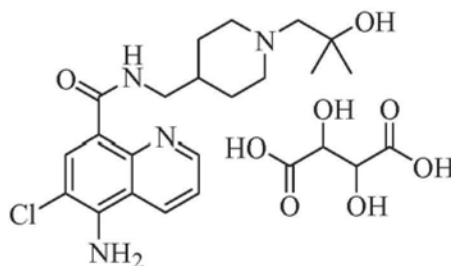
- 20 Se añadió una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio (0,38 ml) a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-1[1-(2-metoxi carbonil-2-metil propan-1-il)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida (0,11 gramos, 0,254 mmol, obtenida del Ejemplo de Referencia 31) en THF (5 ml) a 0 °C. La temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a TA y se agitó durante 4 horas a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina. Después de la finalización de la reacción (cromatografía de capa fina), la masa se enfrió a 0 °C y se añadió agua (0,2 ml), seguido de acetato de etilo (10 ml). La solución resultante se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se filtró y se concentró al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando TEA: metanol: cloroformo (0,5:5:94,5) para proporcionar el compuesto del título.
- 25 Rendimiento: 0,051 gramos (49 %).
- 30 RMN ¹H (δ ppm): 0,75 (6H, s), 1,21 - 1,29 (2H, m), 1,33 - 1,36 (1H, m), 1,61 - 1,46 (2H, m), 2,08 - 2,15 (4H, m), 2,77 - 2,80 (2H, m), 3,12 - 3,17 (2H, m), 3,30 - 3,36 (2H, m), 4,59 - 4,63 (1H, m), 6,89 (2H, s a), 7,54 - 7,58 (1H, dd, J = 8,60, 4,24 Hz), 8,37 (1H, s), 8,83 - 8,93 (2H, m), 10,87 - 10,90 (1H, t);
Masa (m/z): 405,1 (M+H)⁺; 407,3 (M+H)⁺.

- 35 **Etapla (ii): Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-1[1-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida**

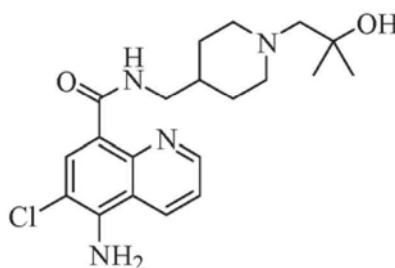
Una solución transparente de ácido L(+)-tartárico (0,015 gramos, 0,1 mmol) en 2 ml de metanol se añadió a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-1[1-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida (0,04 gramos, 0,098 mmol, obtenida en la etapa anterior) en metanol (2 ml) a TA. La masa transparente se agitó adicionalmente durante 2 horas a TA. El disolvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró adicionalmente con éter dietílico (2 x 3 ml) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 0,045 gramos (82 %).

- 45 RMN ¹H (δ ppm): 0,80 (6H, s), 1,35 - 1,40 (2H, m), 1,58 - 1,60 (1H, m), 1,67 - 1,70 (2H, m), 2,35 - 2,41 (4H, m), 2,95 - 2,97 (3H, m), 3,12 - 3,17 (2H, m), 3,30 - 3,36 (2H, m), 4,14 (2H, s), 6,91 (2H, s a), 7,55 - 7,58 (1H, dd, J = 8,60, 4,24 Hz), 8,37 (1H, s), 8,83 - 8,94 (2H, m), 10,88 - 10,91 (1H, t);
Masa (m/z): 405,1 (M+H)⁺; 407,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 35: Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida

5

Etapla (i): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida

10

Una solución de 5-amino-6-cloro-N-[[4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida (0,85 gramos, 2,66 mmol, obtenida de la preparación 2), óxido de isobutileno (0,38 gramos, 5,33 mmol) y trietilamina (0,54 gramos, 5,33 mmol) en metanol (15 ml) se agitó durante una noche a 75 °C. El progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina. Después de la finalización de la reacción (cromatografía de capa fina), la masa de reacción se concentró con centrifugación al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando TEA: metanol: cloroformo (0,25:0,75:99) para proporcionar el compuesto del título.

15

Rendimiento: 0,69 gramos (67 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,25 (6H, s), 1,27 - 1,30 (2H, m), 1,81 - 1,92 (2H, m), 1,97 - 2,08 (2H, m), 2,38 - 2,54 (4H, m), 3,05 - 3,07 (2H, m), 3,47 - 3,50 (2H, m), 4,93 - 4,96 (2H, m), 7,45 - 7,48 (1H, dd, J = 8,60, 4,24 Hz), 8,22 - 8,24 (1H, m), 8,77 (1H, s), 8,89 - 8,90 (1H, m), 11,08 - 11,12 (1H, t);

20

Masa (m/z): 391,3 (M+H)⁺; 393,2 (M+H)⁺.

Etapla (ii): Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida

25

Una solución transparente de ácido L(+)-tartárico (0,155 gramos, 1,03 mol) en 2 ml de metanol se añadió a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida (0,42 gramos, 1,07 mmol, obtenida en la etapa anterior) en metanol (2 ml) a TA. La masa transparente se agitó adicionalmente durante 2 horas a TA. El disolvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituroó adicionalmente con éter dietílico (2 x 3 ml) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título.

30

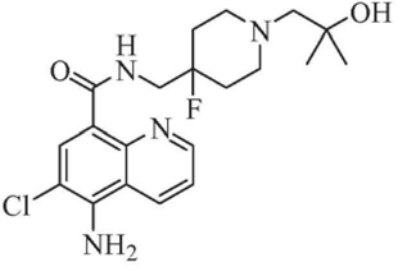
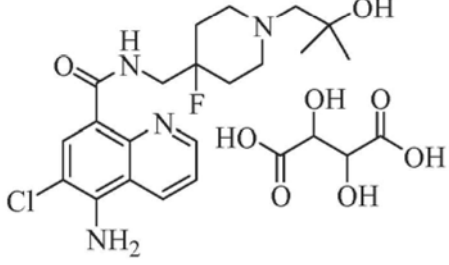
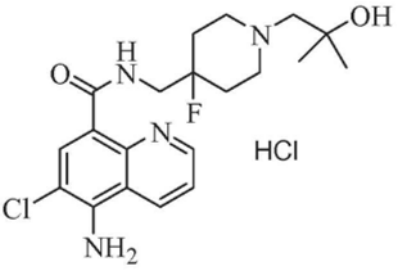
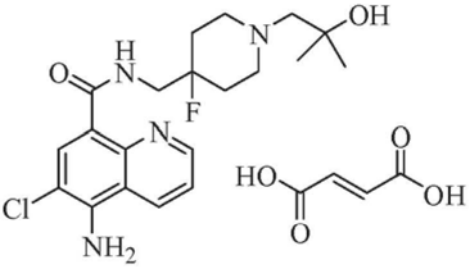
Rendimiento: 0,524 gramos (89 %).

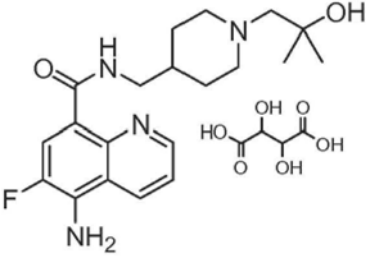
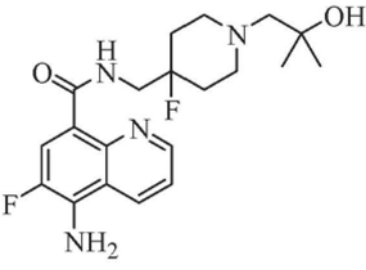
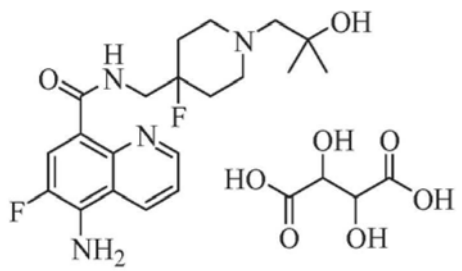
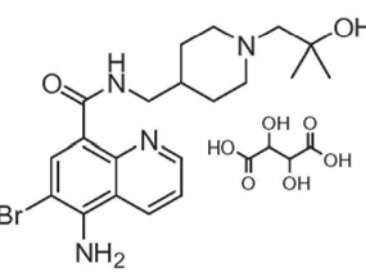
RMN ¹H (δ ppm): 1,12 (6H, s), 1,43 - 1,46 (2H, m), 1,69 - 1,73 (2H, m), 2,48 - 2,65 (4H, m), 3,15 - 3,34 (6H, m), 4,09 (2H, s), 6,91 (2H, s), 7,55 - 7,59 (1H, dd, J = 8,60, 4,24 Hz), 8,38 (1H, s), 8,83 - 8,86 (1H, m), 8,93 - 8,94 (1H, m), 10,88 - 10,91 (1H, t);

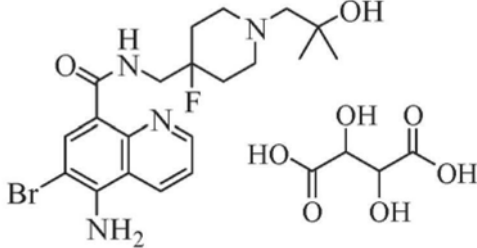
35

Masa (m/z): 391,3 (M+H)⁺; 393,2 (M+H)⁺.

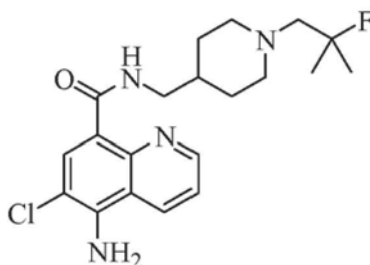
Ejemplos 36 a 45: Los compuestos de los Ejemplos 36 a 45 se prepararon siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito en el Ejemplo 35 dado anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

Número de Ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
36.	5-Amino-6-cloro- <i>N</i> -{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil] metil} quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,05 (6H, s), 1,68 - 1,75 (4H, m), 2,18 (2H, s), 2,38 - 2,40 (2H, m), 2,69 - 2,72 (2H, m), 3,61 - 3,68 (2H, m), 4,03 (1H, s), 6,96 (2H, s a), 7,55 - 7,58 (1H, dd, J = 8,32; 4,04 Hz), 8,40 (1H, s), 8,84 - 8,87 (1H, m), 8,92 - 8,93 (1H, m), 11,07 - 11,09 (1H, t); Masa (m/z): 409,1 (M+H) ⁺ ; 411,2 (M+H) ⁺ .
37.	L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro- <i>N</i> -{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil] metil} quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,08 (6H, s), 1,77 - 1,88 (4H, m), 2,38 (2H, s), 2,49 - 2,54 (2H, m), 2,84 - 2,87 (2H, m), 3,12 - 3,17 (1H, s), 3,63 - 3,70 (2H, m), 4,18 (2H, s), 6,97 (2H, s a), 7,56 - 7,59 (1H, dd, J = 8,52, 4,16 Hz), 8,40 (1H, s), 8,85 - 8,87 (1H, m), 8,93 - 8,94 (1H, m), 11,08 - 11,11 (1H, t); Masa (m/z): 409,1 (M+H) ⁺ ; 411,2 (M+H) ⁺ .
38.	Clorhidrato de 5-amino-6-cloro- <i>N</i> -{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,24 (6H, s), 1,97 - 2,29 (4H, m), 3,10 - 3,21 (4H, m), 3,55 - 3,85 (4H, m), 5,24 - 5,26 (1H, m), 7,02 (2H, s a), 7,57 - 7,60 (1H, dd, J = 8,52, 4,2 Hz), 8,41 (1H, s), 8,87 - 9,06 (3H, m), 11,14 - 11,17 (1H, t); Masa (m/z): 409,1 (M+H) ⁺ ; 411,2 (M+H) ⁺ .
39.	Fumarato de 5-amino-6-cloro- <i>N</i> -{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,06 (6H, s), 1,73 - 1,78 (4H, m), 2,24 (2H, s), 2,43 - 2,48 (2H, m), 2,74 - 2,77 (2H, s), 3,62 - 3,69 (2H, m), 6,59 (2H, s), 6,97 (2H, s a), 7,55 - 7,58 (1H, dd, J = 8,56, 4,4 Hz), 8,40 (1H, s), 8,85 - 8,93 (2H, m), 11,07 - 11,10 (1H, t); Masa (m/z): 409,1 (M+H) ⁺ ; 411,2 (M+H) ⁺ .

Número de Ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
41.	<p>L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-<i>N</i>-{[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,09 (6H, s), 1,78 - 1,86 (4H, m), 2,38 (2H, s), 2,55 - 2,59 (2H, m), 2,85 - 2,88 (2H, m), 3,06 (1H, s), 3,64 - 3,71 (2H, m), 4,19 (2H, s), 6,78 (2H, s), 7,53 - 7,56 (1H, dd, J = 8,56, 4,40 Hz), 8,27 - 8,31 (1H, m), 8,81 - 8,91 (2H, m), 11,14 - 11,17 (1H, t); Masa (m/z): 375,3 (M+H)⁺.</p>
42.	<p>5-Amino-6-fluoro-<i>N</i>-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,05 (6H, s), 1,68 - 1,76 (4H, m), 2,19 (2H, s), 2,35 - 2,40 (2H, m), 2,69 - 2,72 (2H, m), 3,62 - 3,69 (2H, m), 4,03 (1H, s), 6,75 (2H, s), 7,52 - 7,55 (1H, dd, J = 8,44, 4,04 Hz), 8,27 - 8,30 (1H, m), 8,80 - 8,91 (2H, m), 11,12 - 11,15 (1H, t); Masa (m/z): 393,2 (M+H)⁺.</p>
43.	<p>L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-<i>N</i>-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,09 (6H, s), 1,74 - 1,89 (4H, m), 2,42 (2H, s), 2,55 - 2,62 (2H, m), 2,86 - 2,92 (2H, m), 3,20 (1H, s), 3,58 - 3,70 (2H, m), 4,20 (2H, s), 6,77 (2H, s), 7,53 - 7,56 (1H, dd, J = 8,56, 4,16 Hz), 8,27 - 8,31 (1H, m), 8,81 - 8,91 (2H, m), 11,14 - 11,17 (1H, t); Masa (m/z): 393,2 (M+H)⁺.</p>
44.	<p>L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-<i>N</i>-{[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida</p> 	<p>RMN ¹H (δ ppm): 1,11 (6H, s), 1,74 - 1,91 (4H, m), 2,49 (2H, s), 2,55 - 2,64 (2H, m), 2,85 - 2,92 (2H, m), 3,17 (1H, s), 3,61 - 3,70 (2H, m), 4,16 (2H, s), 6,86 (2H, s), 7,55 - 7,58 (1H, dd, J = 8,64, 4,24 Hz), 8,51 (1H, s), 8,85 - 8,95 (2H, m), 10,88 - 10,91 (1H, t); Masa (m/z): 435,1 (M+H)⁺; 437,2 (M+H)⁺.</p>

Número de Ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
45.	L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-N-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,08 (6H, s), 1,77 - 1,88 (4H, m), 2,36 (2H, s), 2,54 - 2,59 (2H, m), 2,84 - 2,87 (2H, m), 3,15 (1H, s), 3,63 - 3,70 (2H, m), 4,18 (2H, s), 6,91 (2H, s), 7,55 - 7,59 (1H, dd, J = 8,56, 4,24 Hz), 8,54 (1H, s), 8,86 - 8,88 (1H, m), 8,94 - 8,95 (1H, m), 11,07 - 11,10 (1H, t); Masa (m/z): 453,2 (M+H) ⁺ ; 455,2 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 46: Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[1-(2-fluoro-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida



5

Se añadió DAST (0,03 gramos, 0,186 mmol) a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida (0,03 gramos, 0,076 mmol, obtenida de la etapa (i) del 35) en DCM (5 ml) a -30 °C. La temperatura de la masa de reacción se elevó lentamente a TA y se agitó durante una noche a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa se inactivó en agua enfriada (10 ml). El pH de la masa se ajustó a ~ 9,5 usando amoniaco acuoso, el compuesto se extrajo con DCM (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5 ml) y una solución de salmuera (5 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró con centrifugación al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando TEA: metanol: cloroformo (1:5:94) para proporcionar el compuesto del título.

10

15

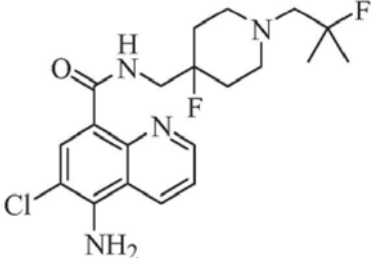
Rendimiento: 0,013 gramos (43 %).

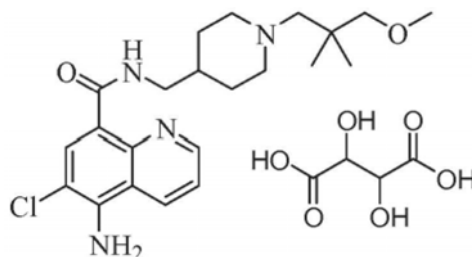
RMN ¹H (δ ppm): 1,24 (6H, s), 1,30 - 1,38 (3H, m), 1,48 - 1,52 (2H, m), 1,63 - 1,66 (2H, m), 2,01 - 2,06 (2H, m), 2,35 - 2,41 (2H, m), 2,86 - 2,89 (2H, m), 6,90 (2H, s), 7,55 - 7,58 (1H, dd, J = 8,56, 4,16 Hz), 8,37 (1H, s), 8,83 - 8,85 (1H, m), 8,93 - 8,94 (1H, m), 10,88 - 10,90 (1H, t);

20

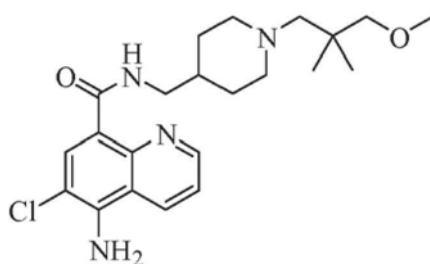
Masa (m/z): 393,2 (M+H)⁺; 395,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 48: El compuesto del Ejemplo 48 se preparó siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito en el Ejemplo 46 dado anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

Número de ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
48.	5-Amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-1-(2-fluoro-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,25 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,68 - 1,77 (4H, m), 2,33 - 2,49 (4H, m), 2,66 - 2,69 (2H, m), 3,62 - 3,69 (2H, m), 6,96 (2H, s), 7,55 - 7,58 (1H, dd, J = 8,32, 4,04 Hz), 8,40 (1H, s), 8,84 - 8,87 (1H, m), 8,92 - 8,93 (1H, m), 11,08 - 11,10 (1H, t); Masa (m/z): 411,1 (M+H) ⁺ ; 413,1 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 55: Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(3-metoxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida

5 **Etapa (i): Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[1-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida**



10 Una solución de 5-amino-6-cloro-N-[[4-piperidinil]metil]quinolin-8-carboxamida (0,2 gramos, 0,627 mmol, obtenida de la preparación 2), tolueno-4-sulfonato de 3-metoxi-2,2-dimetilpropilo (0,34 gramos, 1,255 mmol, obtenido de la preparación 7), carbonato de cesio (0,41 gramos, 1,255 mmol) y yoduro potásico (0,21 gramos, 1,255 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 24 horas a 120 °C mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó en agua enfriada (10 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua (5 ml) y una solución de salmuera (5 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró con centrifugación al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando TEA: metanol: cloroformo (0,5:2:97,5) para proporcionar el compuesto del título.

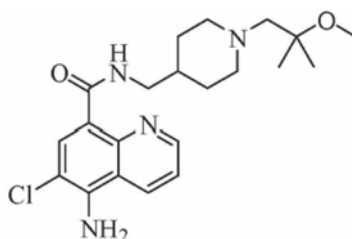
15 Rendimiento: 0,033 gramos (12,5 %).
 RMN ¹H (δ ppm): 0,77 (6H, s), 1,22 - 1,30 (3H, m), 1,47 (1H, m), 1,61 - 1,63 (2H, m), 2,07 - 2,16 (5H, m), 2,69 - 2,72 (2H, m), 3,01 - 3,02 (2H, d), 3,19 (3H, s), 6,91 (2H, s), 7,55 - 7,58 (1H, dd, J = 8,52, 4,20 Hz), 8,37 (1H, s), 8,83 - 8,85 (1H, m), 8,93 - 8,94 (1H, m), 10,88 - 10,91 (1H, t);
 Masa (m/z): 419,2 (M+H)⁺, 421,3 (M+H)⁺.

25 **Etapa (ii): Preparación de L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(3-metoxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida**

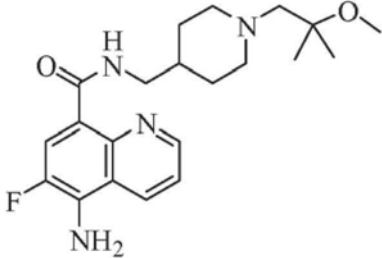
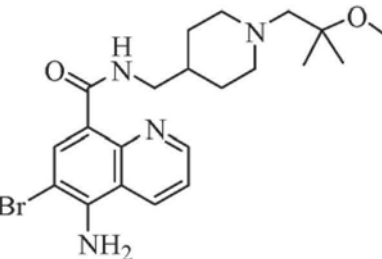
30 Una solución de ácido L(+)-tartárico (0,011 gramos, 0,073 mol) en 2 ml de metanol se añadió a una solución agitada de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(3-metoxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida (0,033 gramos, 0,078 mol, obtenida de la etapa anterior) en metanol (5 ml). La masa transparente se agitó adicionalmente durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, la masa de sólido residual se trituró con éter dietílico (5 ml) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título.

35 Rendimiento: 0,042 gramos (95 %).
 RMN ¹H (δ ppm): 1,06 (6H, s), 1,67 - 1,70 (2H, m), 1,98 - 2,01 (3H, m), 2,98 - 3,02 (4H, m), 3,37 (3H, s), 3,41 - 3,50 (6H, m), 4,38 (2H, s), 7,51 - 7,55 (1H, d, J = 8,60, 4,20 Hz), 8,50 (1H, s), 8,67 - 8,69 (1H, m), 8,91 - 8,92 (1H, m);
 Masa (m/z): 419,3 (M+H)⁺, 421,3 (M+H)⁺.

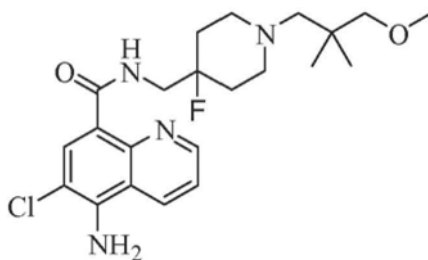
40 **Ejemplo 56: Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida**



- Una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-[4-(piperidinil)metil] quinolin-8-carboxamida (0,15 gramos, 0,471 mmol, obtenida de la preparación 2), 2-metoxi-2-metilpropil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (0,25 gramos, 0,968 mmol, obtenido de la preparación 8), carbonato de cesio (0,31 gramos, 0,968 mmol) y yoduro potásico (0,156 gramos, 0,968 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 24 horas a 120 °C, el progreso de la reacción se controló por TLC.
- 5 Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó en agua enfriada (10 ml). El compuesto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml), el extracto se lavó con agua (5 ml) y una solución de salmuera (5 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró con centrifugación al vacío para obtener el residuo en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando TEA: metanol: cloroformo (0,5:2:97,5) para proporcionar el compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (δ ppm): 1,06 (6H, s), 1,23 - 1,27 (4H, m), 1,35 - 1,42 (1H, m), 1,61 - 1,64 (2H, m), 2,01 - 2,07 (2H, m), 2,49 (2H, s), 2,88 - 2,94 (2H, m), 3,02 (3H, s), 6,89 (2H, s), 7,54 - 7,58 (1H, dd, J = 8,56, 4,20 Hz), 8,37 (1H, s), 8,83 - 8,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,93 - 8,94 (1H, d, J = 3,64 Hz), 10,87 - 10,90 (1H, t); Masa (m/z): 405,3 (M+H)⁺; 407,2 (M+H)⁺.
- 15 **Ejemplos 57 a 58:** Los compuestos de los Ejemplos 57 a 58 se prepararon siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito en el Ejemplo 56 dado anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

Número de ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
57.	5-Amino-6-fluoro- <i>N</i> -[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,10 (6H, s), 1,26 - 1,33 (4H, m), 1,37 - 1,42 (1H, m), 1,62 - 1,66 (2H, m), 2,02 - 2,07 (2H, m), 2,51 (2H, s), 2,89 - 2,94 (2H, m), 3,05 (3H, s), 6,96 (2H, s), 7,54 - 7,57 (1H, dd, J = 8,64, 4,20Hz), 8,28 - 8,32 (1H, m), 8,81 - 8,92 (2H, m), 11,10 - 11,12 (1H, t); Masa (m/z): 389,3 (M+H) ⁺ ;
58.	5-Amino-6-bromo- <i>N</i> -[1-(2-metoxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,11 (6H, s), 1,25 - 1,31 (4H, m), 1,35 - 1,40 (1H, m), 1,61 - 1,65 (2H, m), 2,03 - 2,08 (2H, m), 2,50 (2H, s), 2,89 - 2,95 (2H, m), 3,03 (3H, s), 6,93 (2H, s), 7,57 - 7,60 (1H, dd, J = 8,60, 4,20 Hz), 8,53 (1H, s), 8,85 - 8,88 (1H, m), 8,93 - 8,96 (1H, m), 11,09 - 11,11 (1H, t); Masa (m/z): 449,2 (M+H) ⁺ ; 451,2 (M+H) ⁺ ;

- 20 **Ejemplo 59: Preparación de 5-Amino-6-cloro-*N*-[4-fluoro-1-(3-metoxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil] metil} quinolin-8-carboxamida**



- 25 Una solución de 5-amino-6-cloro-*N*-[4-fluoro-(4-piperidinil)metil] quinolin-8-carboxamida (0,2 gramos, 0,529 mmol, obtenida de la preparación 5), tolueno-4-sulfonato de 3-metoxi-2,2-dimetilpropilo (0,32 gramos, 1,19 mmol, obtenida

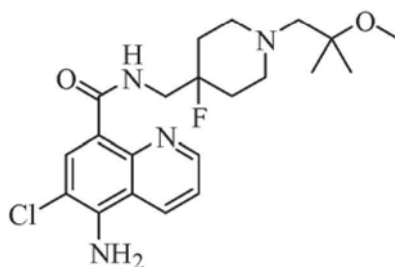
de la preparación 7), carbonato de cesio (0,39 gramos, 1,19 mmol) y yoduro potásico (0,2 gramos, 1,20 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 24 horas a 120 °C y el progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó en agua enfriada (10 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml) y el extracto orgánico combinado se lavó con agua (5 ml) y una solución de salmuera (5 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró por centrifugación al vacío y la masa residual se purificó por cromatografía ultrarrápida usando TEA: metanol: cloroformo (0,5:2:97,5) para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 0,032 gramos (12,5 %).

RMN ¹H (δ ppm): 0,79 (6H, s), 1,24 - 1,30 (3H, m), 1,63 - 1,65 (2H, m), 2,09 - 2,15 (5H, m), 2,70 - 2,74 (2H, m), 3,03 - 3,04 (2H, m), 3,18 (3H, s), 6,92 (2H, s), 7,54 - 7,57 (1H, dd, J = 8,62, 4,24 Hz), 8,39 (1H, s), 8,84 - 8,86 (1H, m), 8,94 - 8,95 (1H, m), 10,98 - 11,00 (1H, t);

Masa (m/z): 437,2 (M+H)⁺, 439,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 60: Preparación de 5-Amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida



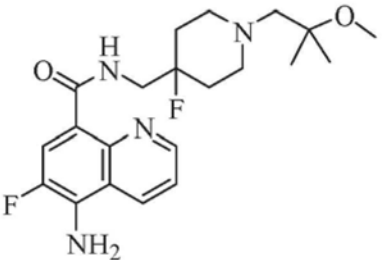
Una solución de 5-amino-6-cloro-N-[4-fluoro-(4-piperidinil)metil] quinolin-8-carboxamida (0,15 gramos, 0,446 mmol, obtenida de la preparación 5), tolueno-4-sulfonato de 2-metoxi-2-metil-propilo (0,23 gramos, 0,892 mmol, obtenido de la preparación 8), carbonato de cesio (0,29 gramos, 0,892 mmol) y yoduro potásico (0,148 gramos, 0,892 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se agitó durante 24 horas a 120 °C mientras se controlaba el progreso de la reacción por TLC. Después de la finalización de la reacción (TLC), la masa se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó en agua enfriada (10 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml), el extracto orgánico combinado se lavó con agua (5 ml) y una solución de salmuera (5 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró por centrifugación al vacío y la masa residual se purificó por cromatografía ultrarrápida usando TEA: metanol: cloroformo (0,5:2:97,5) para proporcionar el compuesto del título.

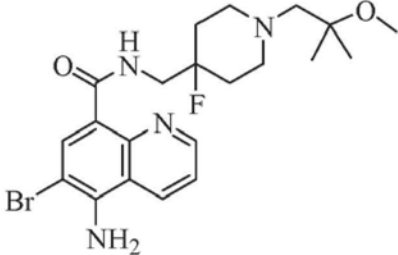
Rendimiento: 0,024 gramos (12,76 %).

RMN ¹H (δ ppm): 1,10 (6H, s), 1,25 - 1,31 (2H, m), 1,63 - 1,66 (2H, m), 1,82 - 1,92 (2H, m), 2,10 - 2,16 (2H, m), 2,68 - 2,72 (2H, m), 3,03 - 3,04 (2H, m), 3,23 (3H, s), 6,90 (2H, s), 7,55 - 7,59 (1H, dd, J = 8,60, 4,20 Hz), 8,40 (1H, s), 8,86 - 8,88 (1H, m), 8,94 - 8,95 (1H, m), 10,91 - 10,94 (1H, t);

Masa (m/z): 423,3 (M+H)⁺, 425,3 (M+H)⁺.

Ejemplos 61 a 62: Los compuestos de los Ejemplos 61 a 62 se prepararon siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito en el Ejemplo 60 dado anteriormente, con algunas variaciones no críticas.

Número de ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
61.	5-Amino-6-fluoro-N-[[4-fluoro-1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,10 (6H, s), 1,76 - 1,87 (4H, m), 2,43 (2H, s), 2,56 - 2,62 (2H, m), 2,88 - 2,93 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,58 - 3,65 (2H, m), 6,91 (2H, s), 7,54 - 7,57 (1H, dd, J = 8,60, 4,16 Hz), 8,28 - 8,32 (1H, m), 8,83 - 8,91 (2H, m), 11,12 - 11,14 (1H, t); Masa (m/z): 407,3 (M+H) ⁺ ;

Número de ejemplo	Nombre químico y Estructura	Datos de caracterización
62.	5-Amino-6-bromo- <i>N</i> -{[4-fluoro-1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil] metil} quinolin-8-carboxamida 	RMN ¹ H (δ ppm): 1,09 (6H, s), 1,81 - 1,87 (4H, m), 2,39 (2H, s), 2,54 - 2,59 (2H, m), 2,84 - 2,87 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,63 - 3,69 (2H, m), 6,93 (2H, s), 7,55 - 7,58 (1H, dd, J = 8,52, 4,20 Hz), 8,55 (1H, s), 8,86 - 8,89 (1H, m), 8,92 - 8,95 (1H, m), 11,8 - 11,10 (1H, 1); Masa (m/z): 467,1 (M+H) ⁺ ; 469,2 (M+H) ⁺ ;

Ensayos biológicos

Ejemplo 63: Determinación de los valores de la CE₅₀ para el receptor 5-HT₄:

5 Para el ensayo basado en células, se usó una línea celular estable de CHO que expresa el receptor 5-HT₄ humano recombinante y el sistema indicador pCRE-Luc. El ensayo ofrece una estrategia no basada en radiactividad para determinar la unión de un compuesto a los GPCR. En este ensayo específico, se mide el nivel de AMP cíclico intracelular, que se modula mediante la activación o inhibición del receptor. Las células recombinantes portan el gen indicador de luciferasa bajo el control de un elemento de respuesta al AMPc.

15 Las células anteriores se cultivaron en placas blancas de fondo transparente de 96 pocillos en medio F12 de Hams que contenía suero fetal bovino (FBS) al 10 %. Antes de la adición de compuestos o de agonista convencional, se privó de suero a las células durante una noche. Se añadieron concentraciones crecientes de compuestos de ensayo en medio OptiMEM a las células. La incubación continuó a 37 °C en una incubadora de CO₂ durante 4 horas. Se retiró el medio y se lavaron las células con suero salino tamponado con fosfato. Se lisaron las células y se midió la actividad de luciferasa en un luminómetro. Las unidades de luminiscencia se representaron frente a las concentraciones de compuesto usando el programa informático GraphPad. Lo valores de CE₅₀ de los compuestos se definieron como la concentración necesaria para estimular en un 50 % la actividad de luciferasa.

20

Número de ejemplo	CE ₅₀ (nM)	E _{máx} (%)
1.	0,04	76
2.	0,5	59
3.	2,5	79
4.	0,05	56
6.	0,1	56
7.	0,57	71
11.	0,3	77
12.	0,2	83
13.	0,09	70
15.	0,5	54
16.	0,08	62
17.	0,8	72
20.	1,1	58
22.	0,2	86
23.	0,4	67
24.	4,1	81
25.	0,6	93
26.	0,1	65
27.	0,6	63
28.	0,1	66
29.	0,1	84
30.	0,1	65
31. (Referencia)	0,3	60
35.	0,1	48
36.	2,3	74

Número de ejemplo	CE ₅₀ (nM)	E _{máx} (%)
37.	2,2	62
38	1,3	54
41.	0,2	64
42.	4	74
43	2,9	43
44.	0,3	52
45.	11,8	89
46.	0,1	58
48.	8,9	84
55.	0,09	72

Ejemplo 64: Estudio farmacocinético en roedores

5 Se usaron ratas Wistar macho (225 ± 25 gramos) como animales experimentales. En cada jaula se alojaron de tres a cinco animales. Dos días antes del día de la dosificación, se anestesió a las ratas Wistar macho (225 - 250 gramos) con isoflurano para la implantación quirúrgica de un catéter en la vena yugular. Se sometió a ayuno a los animales durante una noche antes de la dosificación oral (p.o.) y se les dieron gránulos de alimento 2 horas después de la dosis, mientras que durante la dosificación intravenosa, se proporcionó alimento y agua a voluntad. Se dosificó a tres ratas los compuestos de fórmula (I) (3 mg/kg) por vía oral y por vía intravenosa (1 mg/kg).

10 En cada punto de tiempo, se recogió sangre a través de la vena yugular y se repuso inmediatamente con un volumen equivalente de suero salino normal de ratas que se movían libremente. La sangre recogida se transfirió a un tubo Eppendorf que contenía 10 µl de heparina como anticoagulante. Normalmente, las muestras de sangre se recogieron en los siguientes puntos de tiempo: Antes de la dosis, 0,08 (solo i.v.), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosis (n=3). La sangre se centrifugó a 4000 rpm durante 10 minutos. Se preparó el plasma y se almacenó congelado a -20 °C hasta su análisis. Se cuantificaron las concentraciones de los compuestos de fórmula (I) en plasma mediante un método de CL-EM/EM certificado usando una técnica de extracción adecuada. Los compuestos de fórmula (I) se cuantificaron en el intervalo de calibración de aproximadamente 2-2000 ng/ml en plasma. Las muestras del estudio se analizaron usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad diseminadas por todo el lote.

20 Los parámetros farmacocinéticos C_{máx}, T_{máx}, ABC_t, T_{1/2} y biodisponibilidad se calcularon mediante un modelo no compartimental usando el paquete informático WinNonLin 5.0.1 o Phoenix WinNonLin versión 6.2.

25

Número de ejemplo	Raza/género	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Vía de administración	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	ABC _t (ng.h/ml)	T _{1/2} (h)	Biodisponibilidad (%)
1.	Wistar / Macho	3	Agua de grado de reactivo	oral (sonda)	121 ± 25	0,42 ± 0,14	240 ± 35	4,0 ± 1,1	51 ± 5
	Wistar / Macho	1	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolo)	149 ± 6	0,08 ± 0,00		1,9 ± 0,7	
2.	Wistar / Macho	3	Agua de grado de reactivo	oral (sonda)	140 ± 24	0,42 ± 0,14	531 ± 51	1,2 ± 0,1	62 ± 6
	Wistar / Macho	1	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolo)	252 ± 30	0,08 ± 0,00	284 ± 10	1,6 ± 0,1	
13.	Wistar / Macho	3	Agua de grado de reactivo	oral (sonda)	76 ± 3	0,5 ± 0,0	235 ± 25	1,7 ± 0,3	37 ± 4
	Wistar / Macho	1	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolo)	168 ± 12	0,08 ± 0,0	211 ± 20	1,5 ± 0,3	
27.	Wistar / Macho	3	Agua de grado de reactivo	oral (sonda)	173 ± 48	0,25 ± 0,00	236 ± 72	1,4 ± 0,2	20 ± 6
	Wistar / Macho	1	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolo)	448 ± 41	0,08 ± 0,00	401 ± 15	1,7 ± 0,4	
37.	Wistar / Macho	3	Agua de grado de reactivo	oral (sonda)	137 ± 37	0,25 ± 0,00	200 ± 49	1,3 ± 0,3	24 ± 6
	Wistar / Macho	1	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolo)	324 ± 52	0,08 ± 0,00	274 ± 25	1,9 ± 0,1	
43.	Wistar / Macho	3	Agua de grado de reactivo	oral (sonda)	231 ± 40	0,33 ± 0,14	373 ± 39	3,4 ± 2,2	34 ± 4
	Wistar / Macho	1	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolo)	306 ± 47	0,08 ± 0,0	362 ± 83	1,9 ± 0,9	

Ejemplo 65: Estudio de penetración en el cerebro de roedores

Se usaron ratas Wistar macho (225 ± 25 gramos) como animales experimentales. En cada jaula se alojaron tres animales. Se proporcionó agua y alimento a voluntad a los animales durante todo el experimento y se les mantuvo con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas.

La penetración cerebral se determinó de manera discreta en ratas. Un día antes del día de la dosificación, se aclimató a las ratas Wistar macho (225 - 250 gramos). Después de su aclimatación, se agrupó a las ratas según su peso. En cada grupo, se mantuvo a 3 animales en una jaula individual y se les dio acceso libre a comida y agua. En cada punto de tiempo (0,50, 1 y 2 horas), se usaron n = 3 animales.

Los compuestos de fórmula (I) se preformularon y de manera adecuada y se administraron por vía oral a razón de 3 mg/kg (equivalente de base libre). Las muestras de sangre se extrajeron mediante punción cardíaca usando anestesia con isoflurano. Para recoger el tejido cerebral, se sacrificó a los animales. El plasma se separó y se homogeneizaron las muestras cerebrales y se almacenaron congeladas a -20 °C hasta su análisis. Se determinaron las concentraciones de los compuestos de fórmula (I) en plasma y cerebro usando un método de CL-EM/EM.

Los compuestos de fórmula (I) se cuantificaron en plasma y homogeneizado de cerebro mediante un método de CL-EM/EM certificado usando una técnica de extracción adecuada. Los compuestos de fórmula (I) se cuantificaron en el intervalo de calibración de 1-500 ng/ml en plasma y homogeneizado de cerebro. Las muestras del estudio se analizaron usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad diseminadas por todo el lote. Se calculó el alcance de la proporción cerebro-plasma (C_b/C_p).

Número de ejemplo	Raza/género	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Vía de administración	Penetración cerebral de una sola dosis (C _b /C _p)
1.	Wistar / Macho	3	Agua de grado de reactivo	oral (sonda)	0,48 ± 0,03
	Wistar / Macho	1	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolo)	
2.	Wistar / Macho	3	Agua de grado de reactivo	oral (sonda)	1,31 ± 0,10
	Wistar / Macho	1	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolo)	
13.	Wistar / Macho	3	Agua de grado de reactivo	oral (sonda)	0,41 ± 0,04
	Wistar / Macho	1	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolo)	
27.	Wistar / Macho	3	Agua de grado de reactivo	oral (sonda)	0,40 ± 0,02
	Wistar / Macho	1	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolo)	
37.	Wistar / Macho	3	Agua de grado de reactivo	oral (sonda)	0,61 ± 0,07
	Wistar / Macho	1	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolo)	
43.	Wistar / Macho	3	Agua de grado de reactivo	oral (sonda)	0,93 ± 0,26
	Wistar / Macho	1	Agua estéril para inyección	intravenosa (bolo)	

Ejemplo 66: Estimación de niveles de sAPPα en la corteza cerebral Procedimiento experimental:

El grupo de ratones de control recibió agua estéril para inyección por vía subcutánea (s.c.). Los grupos tratados (9 ratones por grupo) recibieron una sola inyección s.c. de compuesto de ensayo (diferentes dosis en un volumen de 5,0 ml/kg) o prucaloprida (10,0 mg/kg en un volumen de 5,0 ml/kg) disuelto en agua estéril para inyección. Se sacrificó a los ratones 60 minutos después de la inyección del fármaco mediante dislocación cervical, se aislaron rápidamente los cerebros y se diseccionó el córtex a -20 °C. El córtex se conservó inmediatamente sobre nieve carbónica y se pesó antes de almacenarlo a -80 °C hasta que se efectuó el análisis inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA).

Preparación de muestras:

1. Los tejidos cerebrales se descongelaron y se añadió suero salino tamponado con Tris que contenía inhibidores de proteasa (TBS, 4 veces por volumen) (0,8 ml/200 mg de tejidos).
2. Las muestras de tejido cerebral se homogeneizaron usando un homogeneizador de vidrio-Teflón a 10

accionamientos. Los homogeneizados resultantes se centrifugaron a 15.000 rpm a 4 °C durante 60 minutos.

3. Se desechó el sobrenadante y al precipitado, se le añadieron 4 veces su volumen (0,8 ml/200 mg de tejidos) de TBS. Nuevamente, se homogeneizaron seguido de centrifugación a 15.000 rpm a 4 °C durante 30 min.

5 4. De la mezcla centrifugada anterior, se desechó el sobrenadante y se añadieron 10 veces su volumen de guanidina-HCl 6M en tampón Tris 50 mM a pH 7,6 (500 µl/50 mg de tejidos). La solución resultante se sometió a ultrasonidos durante 5 segundos, 4 veces.

5. La mezcla resultante se incubó a TA durante 30 minutos, seguido de centrifugación a 15.000 rpm, a 4 °C durante 30 minutos. De esta, se tomaron 5 µl de sobrenadante y se diluyeron con 155 µl de tampón EIA (factor de dilución de 32).

10

Medición de sAPP α mediante el kit de ELISA:

Para investigar el papel de un tratamiento agudo del compuesto de ensayo en los niveles de sAPP α , los presentes inventores midieron la expresión de esta proteína en homogeneizados del córtex de ratones tratados y no tratados mediante el ensayo de ELISA. Se siguió el procedimiento completo como se describe en el manual del kit de ELISA (ELISA para sAPP α de ratón/rata, Número de catálogo: JP27415, Innovation Beyond Limits International, Hamburgo, Alemania).

15

Análisis estadístico:

20

Se llevaron a cabo análisis estadísticos usando GraphPad Prism (versión 4). Los datos son la media \pm DT de los niveles de sAPP α expresados como porcentaje de los valores de control (ratones que recibieron agua para inyección). Los valores se compararon entre los diferentes grupos usando la prueba de la t desapareada. El nivel de significación se estableció a * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

25

Resultado para el ejemplo 13

A los 60 minutos después del tratamiento, el compuesto del ejemplo 13 mostró un aumento significativo en los niveles de sAPP α en la corteza cerebral de ratones, es decir, un 39 %, 41 %, 46 % y 66 % cuando se ensayó a dosis de 0,3, 1,0, 3,0 y 10,0 mg/kg, s.c., respectivamente. El control positivo, agonista del receptor 5-HT $_4$, prucaloprida, aumentó significativamente el nivel de sAPP α en el córtex de ratones adultos a razón de 10,0 mg/kg s.c. (Estos resultados se encuentran en consonancia con los resultados de la bibliografía comunicada, referencia: British Journal of Pharmacology, 2007, 150, 883 - 892).

30

Otras referencias: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, 305, 864 - 871; Current Pharmaceutical Design 2006, 12, 671 - 676 y Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2006, 317, 786 - 790.

35

Resultado para el ejemplo 23

A los 60 minutos después del tratamiento, el compuesto del ejemplo 23 mostró un aumento significativo en los niveles de sAPP α en la corteza cerebral de ratones, es decir, un 42 % y un 33 % a razón de 0,3 y 1,0 mg/kg, de dosis s.c., respectivamente. El control positivo, agonista del receptor 5-HT $_4$, prucaloprida, aumentó significativamente el nivel de sAPP α en el córtex de ratones adultos a razón de 10,0 mg/kg s.c. (Estos resultados se encuentran en consonancia con los resultados de la bibliografía comunicada, referencia: British Journal of Pharmacology, 2007, 150, 883 - 892).

40

45

Ejemplo 67: Evaluación del efecto de compuestos de la presente invención en la modulación de la acetilcolina en el hipocampo ventral de ratas Wistar macho.

Procedimiento experimental:

50

Se implantó estereotáxicamente una cánula guía de microdiálisis en el hipocampo ventral de ratas Wistar macho (240 - 300 gramos de peso corporal) (AP: -5,2 mm, ML: +5,0 mm, DV: -3,8 mm). Se tomaron las coordenadas según lo divulgado por Paxinos y Watson (2007), tomándose los puntos de referencia desde el bregma y en vertical desde el cráneo. Se dejó que las ratas se recuperasen individualmente durante cinco días en una campana de plexiglás de fondo redondo con libre acceso a comida y agua.

55

Un día antes del experimento de microdiálisis, se conectó a las ratas a una conexión giratoria dual para líquidos de dos canales revestida de cuarzo (Instech, R. U.) sobre un brazo de palanca de contrapeso, que permitió el movimiento sin restricciones del animal. Dieciséis horas antes de iniciar el estudio, se insertó una sonda de microdiálisis preequilibrada (membrana de diálisis de 4 mm) en el hipocampo ventral a través de la cánula guía.

60

En el día del estudio, se perfundió la sonda a un caudal constante de 1,5 µl/min con fluido cefalorraquídeo artificial (aCSF; NaCl 147 mM, KCl 3,0 mM, MgCl $_2$ 1,0 mM, CaCl $_2$ 2H $_2$ O 1,3 mM, NaH $_2$ PO $_4$ 0,2 mM y Na $_2$ HPO $_4$ 1,0 mM, pH 7,2). Se mantuvo un periodo de estabilización de 2 h y se recogieron cinco muestras basales a intervalos de 20 min. Se administró compuesto o vehículo y se recogieron muestras de dializado a intervalos de 20

65

min durante un periodo adicional de 4 h. Los dializados se almacenaron a menos de -70 °C hasta la cuantificación de la acetilcolina.

5 **Cuantificación de la acetilcolina:**

La acetilcolina en el dializado se cuantificó en el intervalo de calibración de 0,103 nmol - 103,497 nmol usando un método de CL-EM/EM.

10 **Análisis estadístico:**

15 Todos los datos de la microdiálisis se representaron como porcentaje de cambio a partir de las concentraciones basales medias del dializado, definiéndose el 100 como la media de cinco valores antes de la dosis. La ABC se calculó mediante la regla trapezoidal usando WinNonLin (versión 5.0.1, Pharsight Corp. CA). La significación estadística entre los valores medios de ABC de los grupos de tratamiento con vehículo se calculó usando ANOVA de una vía seguido de la prueba de Dunnett. Para cada grupo de tratamiento, se comparó el porcentaje de aumento en los niveles de acetilcolina respecto del grupo de vehículo usando análisis de la varianza de dos vías (tiempo y tratamiento), seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni. La significación estadística se consideró a un valor de p menor de 0,05.

20 Una colocación incorrecta de la sonda se consideró como criterio para rechazar los datos del animal.

Bibliografía: Neuropharmacology, 2007, 53, 563 - 573; Paxinos G y Watson C (2007) Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, Nueva York.

25 **Resultado del ejemplo 13**

El compuesto del ejemplo 13 produjo un aumento dependiente de la dosis de los niveles de acetilcolina del hipocampo ventral de ratas Wistar macho (efecto del compuesto del ejemplo 13 (3,0 y 10,0 mg/kg, *p.o.*) en los niveles de acetilcolina en el hipocampo ventral de ratas Wistar macho. Los valores se expresan como media \pm SEM. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$).

30 Los valores de área bajo la curva calculados para evaluar el efecto general del tratamiento fueron significativos después del tratamiento con el compuesto del ejemplo 13 (10,0 mg/kg, *p.o.*) (Los cambios acumulativos en los niveles de acetilcolina se expresan como área media bajo la curva (ABC) \pm SEM del % de cambio respecto del valor basal medio para cada grupo de tratamiento. ** $p < 0,01$)

35 **Ejemplo 68: Evaluación del efecto de compuestos de la presente invención en la modulación de la acetilcolina en el córtex frontal de ratas Wistar macho.**

40 **Procedimiento experimental:**

Se implantó estereotáxicamente una cánula guía de microdiálisis en el córtex frontal de ratas Wistar macho (240 - 300 gramos de peso corporal) (AP: +3,2 mm, ML: -3,2 mm, DV: -1,5 mm). Se tomaron las coordenadas según lo divulgado por Paxinos y Watson (2007), tomándose los puntos de referencia desde el bregma y en vertical desde el cráneo. Se dejó que las ratas se recuperasen individualmente durante cinco días en una campana de plexiglás de fondo redondo con libre acceso a comida y agua.

50 Un día antes del experimento de microdiálisis, se conectó a las ratas a una conexión giratoria dual para líquidos de dos canales revestida de cuarzo (Instech, R. U.) sobre un brazo de palanca de contrapeso, que permitió el movimiento sin restricciones del animal. Dieciséis horas antes de iniciar el estudio, se insertó una sonda de microdiálisis preequilibrada (membrana de diálisis de 3 mm) en el córtex frontal a través de la cánula guía.

55 En el día del estudio, se perfundió la sonda a un caudal constante de 1,5 μ l/min con fluido cefalorraquídeo artificial (aCSF; NaCl 147 mM, KCl 3,0 mM, MgCl₂ 1,0 mM, CaCl₂ · 2H₂O 1,3 mM, NaH₂PO₄ · 2H₂O 0,2 mM y Na₂HPO₄ · 7H₂O 1,0 mM, pH 7,2). Se mantuvo un periodo de estabilización de 2 h y se recogieron cinco muestras basales a intervalos de 20 minutos. Se administró el compuesto del ejemplo 18 o vehículo y las muestras de dializado se recogieron a intervalos de 20 minutos durante un periodo adicional de 4 horas. Los dializados se almacenaron a menos de -70 °C hasta la cuantificación de la acetilcolina.

60 **Cuantificación de la acetilcolina:**

La acetilcolina en el dializado se cuantificó en el intervalo de calibración de 0,103 nmol - 103,497 nmol usando un método de CL-EM/EM.

65 **Análisis estadístico:**

Todos los datos de la microdiálisis se representaron como porcentaje de cambio a partir de las concentraciones

basales medias del dializado, definiéndose el 100 como la media de cinco valores antes de la dosis. La ABC se calculó mediante la regla trapezoidal usando WinNonLin (versión 5.0.1, Pharsight Corp. CA). La significación estadística entre los valores medios de ABC de los grupos de tratamiento con vehículo se calculó usando ANOVA de una vía seguido de la prueba de Dunnett. Para cada grupo de tratamiento, se comparó el porcentaje de aumento en los niveles de acetilcolina respecto del grupo de vehículo usando análisis de la varianza de dos vías (tiempo y tratamiento), seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni. La significación estadística se consideró a un valor de p menor de 0,05.

Una colocación incorrecta de la sonda se consideró como criterio para rechazar los datos del animal.

10 **Bibliografía:** Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders, 2004, 3, 39-51; Paxinos G y Watson C (2007) Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, Nueva York

Resultado del ejemplo 13

15 El compuesto del ejemplo 13 produjo un aumento dependiente de la dosis de los niveles de acetilcolina del córtex frontal de ratas Wistar macho (efecto del compuesto del ejemplo 13 (3,0 y 10,0 mg/kg, *p.o.*) en los niveles de acetilcolina en el córtex frontal de ratas Wistar macho. Los valores se expresan como media \pm SEM. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$).

20 Los valores de área bajo la curva calculados para evaluar el efecto general del tratamiento fueron significativos después del tratamiento con el compuesto del ejemplo 13 (10,0 mg/kg, *p.o.*) (Los cambios acumulativos en los niveles de acetilcolina se expresan como área media bajo la curva (ABC) \pm SEM del % de cambio respecto del valor basal medio para cada grupo de tratamiento. * $p < 0,05$).

25 **Ejemplo 69: Evaluar el efecto de los compuestos de la presente invención en el nivel de $A\beta_{1-40}$ en CSF en ratas Sprague-Dawley macho.**

Procedimiento experimental:

30 El grupo de control de ratas macho recibió un vehículo (agua de grado de reactivo) por vía oral mediante sonda a un volumen de dosis de 10 ml/kg. Los grupos tratados (6 ratas por grupo) recibió una sola dosis de compuesto de ensayo (dosis diferentes) o DATP (50,0 mg/kg). Dos horas después de la dosis de vehículo o de compuestos de ensayo, se anestesió a las ratas con isoflurano y se recogió CSF de la Cisterna magna usando jeringuillas de 0,5 ml utilizando un marco estereotáxico. Las muestras de CSF se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C hasta que se llevó a cabo el ELISA.

Preparación de muestras:

40 1. Las muestras de CSF se descongelaron a TA y se diluyeron con suero salino tamponado con Tris que contenía inhibidores de proteasa a una relación de 1:10 [15:150 μ l (15 μ l CSF + 135 μ l TBS)].
2. A estas muestras de CSF diluidas se le añadieron 0,15 ml de tampón EIA (relación 1:1). Estas muestras diluidas se sometieron a medición de los niveles de $A\beta_{1-40}$ mediante ELISA.

Medición de $A\beta_{1-40}$ mediante kit para ELISA:

45 Para investigar el papel de un tratamiento agudo del compuesto de ensayo en los niveles de $A\beta_{1-40}$, la expresión de esta proteína en CSF se midió en ratas tratadas y no tratadas mediante ensayo ELISA. Se siguió el procedimiento completo según el manual del kit de ELISA (ELISA para amiloide- β_{1-40} , n.º de cat: 27721, IBL International, Hamburgo, Alemania).

Análisis estadístico:

50 Se llevaron a cabo análisis estadísticos usando GraphPad Prism (versión 4). Los datos son la media \pm DT de los niveles de $A\beta_{1-40}$ expresados como porcentaje de los valores de control (ratas que recibieron agua de grado de reactivo). Los valores se compararon entre los diferentes grupos usando la prueba de la *t* desapareada. El nivel de significación se estableció a * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Bibliografía: Current Pharmaceutical Design 12, 671 - 676, 2006; Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 305, 864 - 871, 2003 y Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 317, 786 - 790, 2006.

Resultados para el ejemplo 1

El compuesto del ejemplo 1 mostró una reducción significativa en los niveles de $A\beta_{1-40}$ en CSF a las dos horas, es decir, un 27, 24, 40, 22 y 29 % cuando se evaluó a dosis de 0,03, 0,1, 0,3, 1,0, y 3,0 mg/kg, *p.o.* respectivamente.

65 El control positivo, DAPT, redujo significativamente el nivel de $A\beta_{1-40}$ en CSF de rata a 50,0 mg/kg *p.o.* (En concordancia con la bibliografía).

Ejemplo 70: Evaluar el efecto de los compuestos de la presente invención en el nivel de A β ₁₋₄₂ en CSF en ratas Sprague-Dawley macho.**Procedimiento experimental:**

5 El grupo de control de ratas macho recibió un vehículo (agua de grado de reactivo) por vía oral mediante sonda a un volumen de dosis de 10 ml/kg. Los grupos tratados (6 ratas por grupo) recibió una sola dosis de compuesto de ensayo (dosis diferentes) o DATP (50,0 mg/kg). Dos horas después de la dosis de vehículo o de compuestos de ensayo, se anestesió a las ratas con isoflurano y se recogió CSF punzando la Cisterna magna usando jeringuillas de 10 0,5 ml utilizando un marco estereotáxico. Las muestras de CSF se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C hasta que se llevó a cabo el ELISA.

Preparación de muestras:

- 15 1. Las muestras de CSF se descongelaron a TA y se diluyeron con suero salino tamponado con Tris que contenía inhibidores de proteasa a una relación de 1:10 [15:150 μ l (15 μ l CSF + 135 μ l TBS)].
2. A estas muestras de CSF diluidas se le añadieron 0,15 ml de tampón EIA (relación 1:1). Estas muestras diluidas se sometieron a medición de los niveles de A β ₁₋₄₂ mediante ELISA.

Medición de A β ₁₋₄₂ mediante kit para ELISA:

20 Para investigar el papel de un tratamiento agudo del compuesto de ensayo en los niveles de A β ₁₋₄₂, La expresión de esta proteína se midió en CSF de ratas tratadas y no tratadas mediante ensayo ELISA. Se siguió el procedimiento completo descrito en el manual del kit de ELISA (ELISA para amiloide- β ₁₋₄₀, n.º de cat: 27720, IBL International, 25 Hamburgo, Alemania).

Análisis estadístico:

30 Se llevaron a cabo análisis estadísticos usando GraphPad Prism (versión 4). Los datos son la media \pm DT de los niveles de A β ₁₋₄₂ expresados como porcentaje de los valores de control (ratas que recibieron agua de grado de reactivo). Los valores se compararon entre los diferentes grupos mediante la prueba de la t desapareada. El nivel de significación se estableció a * p <0,05; ** p <0,01; *** p <0,001.

35 **Bibliografía:** Current Pharmaceutical Design 12, 671 - 676, 2006; Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 305, 864 - 871, 2003 y Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 317, 786 - 790, 2006.

Resultados para el ejemplo 1

40 A las dos horas después del tratamiento, el compuesto del ejemplo 1 mostró una reducción significativa en los niveles de A β ₁₋₄₂ en CSF, es decir, un 25, 21, 35, 22 y 26 % cuando se evaluó a dosis de 0,03, 0,1, 0,3, 1,0, y 3,0 mg/kg, dosis *p.o.*, respectivamente.

El control positivo, DAPT, redujo significativamente los niveles de A β ₁₋₄₂ en CSF de rata a 50,0 mg/kg *p.o.* (En concordancia con la bibliografía).

Ejemplo 71: Modelo de tarea de reconocimiento de objetos

Se estimaron las propiedades potenciadoras de la cognición de los compuestos de la presente invención usando este modelo.

50 Se usaron ratas Wistar macho (230 - 280 gramos) como animales experimentales. En cada jaula se alojó a cuatro animales. Los animales fueron sometidos a una privación del 20 % del alimento un día antes y se les proporcionó agua a voluntad durante el experimento y se les mantuvo con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Asimismo, se habituó a las ratas a las arenas individuales durante 1 hora en ausencia de cualquier objeto.

55 Un grupo de 12 ratas recibió vehículo (1 ml/kg) por vía oral y otro grupo de animales recibió el compuesto de fórmula (I), ya sea por vía oral o *i.p.*, una hora antes del ensayo familiar (T1) y de elección (T2).

60 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), se colocó a las ratas de manera individual en el campo abierto durante 3 minutos, en el que se colocaron dos objetos idénticos (botellas de plástico, 12,5 cm de altura x 5,5 cm de diámetro) cubiertas solo con cinta adhesiva amarilla (a1 y a2) en dos esquinas adyacentes, a 10 cm de las paredes. 24 horas después del ensayo (T1) para la prueba de memoria a largo plazo, se colocó a las mismas ratas en la misma arena en la que se las colocó en la prueba T1. Se dejó que las ratas de la fase de elección (T2) explorasen el campo abierto durante 3 minutos en presencia de un objeto familiar (a3) y un objeto nuevo (b) (botella de vidrio de color ámbar, 12 cm de altura y 5 cm de diámetro). Los objetos familiares presentaban texturas, colores y tamaños similares. Durante el ensayo T1 y T2, se registraron por separado las exploraciones de cada objeto (definidas como olfateo, lamido, mordido o tener vibras

en movimiento mientras que la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) mediante un cronógrafo. El hecho de sentarse sobre un objeto no se consideró actividad exploratoria, sin embargo, raramente se observó.

T1 es el tiempo total empleado explorando los objetos familiares ($a_1 + a_2$).

T2 es el tiempo total empleado explorando el objeto familiar y el objeto novedoso ($a_3 + b$).

La prueba de reconocimiento de objetos se llevó a cabo tal como se describe por Behaviour Brain Research, (1988), 31, 47-59.

Número de ejemplo	Dosis mg/kg, p.o.	Media de tiempo de exploración \pm D.T.M (s)		Inferencia
		Objeto familiar	Objeto novedoso	
1.	0,1 mg/kg, p.o.	5,94 \pm 0,71	16,09 \pm 1,75	Activo
2.	0,03 mg/kg, p.o.	7,46 \pm 1,30	15,75 \pm 1,65	Activo
4.	0,03 mg/kg, p.o.	6,96 \pm 1,02	12,37 \pm 1,22	Activo
13.	1 mg/kg, p.o.	8,64 \pm 1,33	15,11 \pm 1,81	Activo
23.	0,01 mg/kg, p.o.	8,80 \pm 1,46	16,80 \pm 2,45	Activo
37.	10 mg/kg, p.o.	8,45 \pm 1,65	17,81 \pm 1,42	Activo
43.	0,3 mg/kg, p. o.	9,30 \pm 0,93	16,09 \pm 2,63	Activo

Ejemplo 72: Laberinto de brazo radial

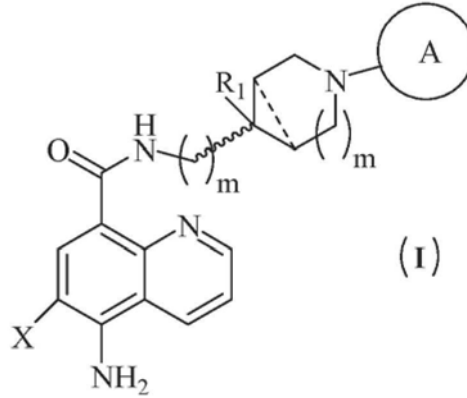
Se estimaron las propiedades potenciadoras de la cognición de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención usando este modelo.

El laberinto de brazo radial consiste en un punto central de 45 cm de diámetro. Cada brazo tiene un tamaño de 42,5 x 15 x 24 cm. El laberinto se elevó hasta una altura de 1 m sobre el suelo. Se impuso una dieta restringida a los animales hasta que alcanzaron aproximadamente un 85 % de su peso con alimentación libre. Durante este periodo de restricción de la dieta, se habituó a los animales al nuevo alimento (gránulos). Una vez que las ratas habían alcanzado aproximadamente un 85 % de su peso con alimentación libre, se habituó a las ratas al laberinto en los días 1º y 2º. Se rechazó del estudio a los animales que no se comieron los gránulos. En el día 2 se asignó aleatoriamente a los animales. En los días posteriores, se administró el tratamiento según la asignación aleatoria. Se introdujo de manera individual a cada animal en el laberinto durante un periodo de 10 minutos. Se puso cebo en los brazos una sola vez y el animal tenía que aprender que no se recompensaría la entrada repetida en los brazos. El ensayo terminó una vez que la rata visitó los 16 brazos, hubiesen transcurrido los 10 minutos o se hubiese comido todos los gránulos. Las entradas en los brazos se registraron usando el programa informático. Una vez se concluyó el ensayo, se retiró a la rata y se limpió el laberinto usando agua jabonosa.

Número de ejemplo	Reversión de la amnesia inducida por escopolamina - Intervalo de dosis eficaz
13.	0,1 - 1 mg/kg, p.o.
23.	0,01 - 0,1mg/kg, p.o.

REIVINDICACIONES

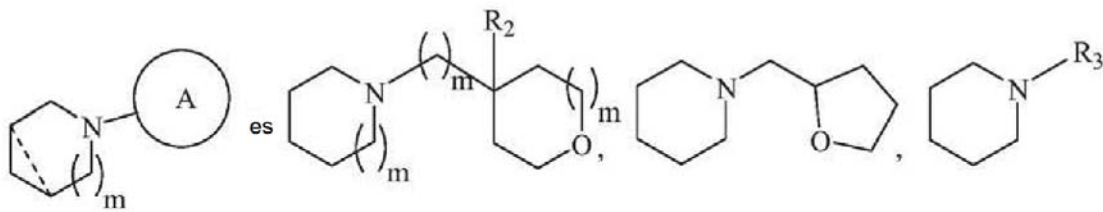
1. Un compuesto de fórmula general (I):



5

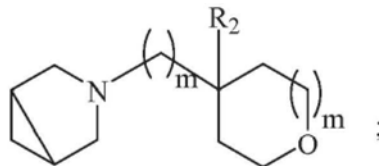
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que,

10 "X" es halógeno;
 "~~~~" es un enlace, y representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero exo, un isómero endo o es aquiral;



15

o



20 R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;
 R₂ es hidrógeno, hidroxilo o flúor;
 R₃ es



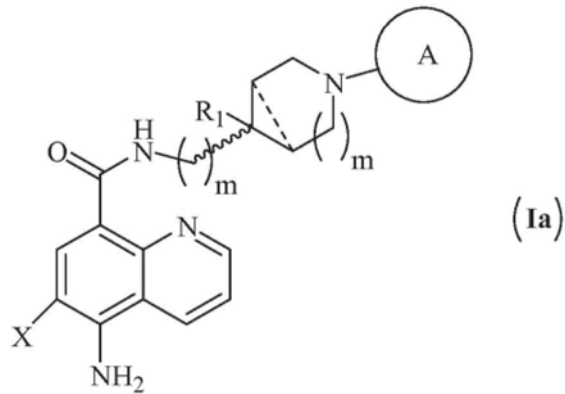
25

R₅ es halo, hidroxilo o alcoxi; y
 "m" es 0 o 1, ambos inclusive.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:

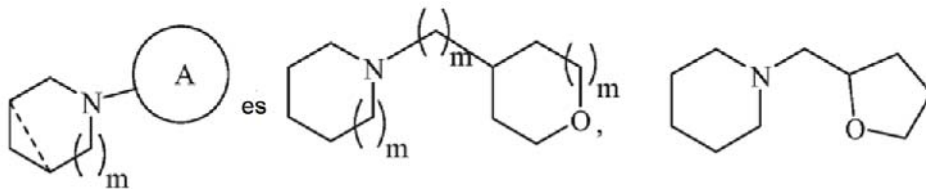
30

(a) un compuesto de fórmula (Ia):

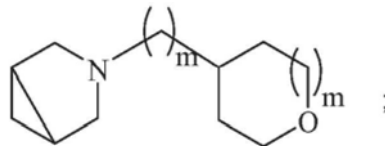


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que,

- 5 "X" es halógeno;
"~~~~" es un enlace, representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero exo, un isómero endo o es aquiral;

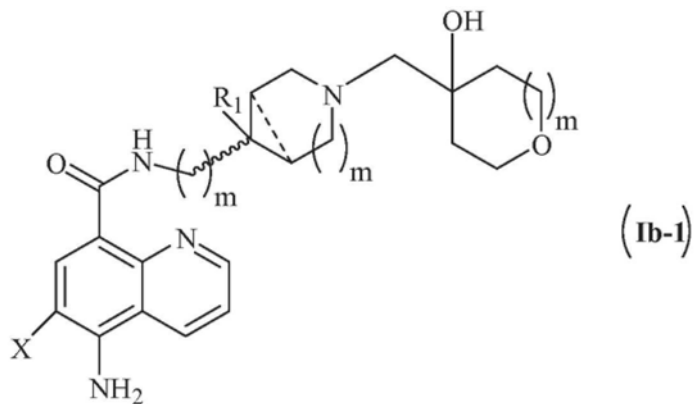


o



R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;
"m" es 0 o 1, ambos inclusive;

(b) un compuesto de fórmula (Ib-1):



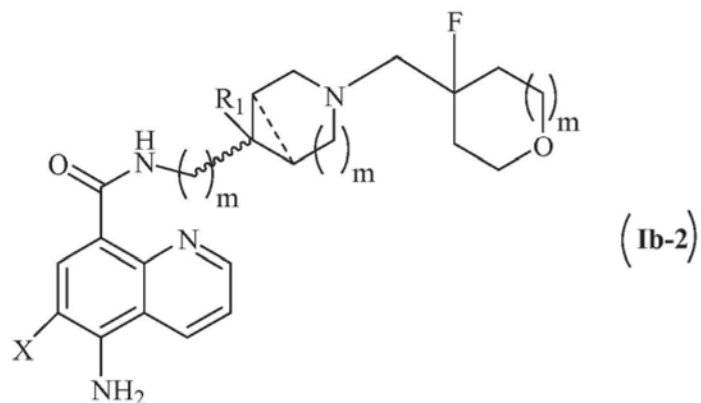
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que,

- 25 "X" es halógeno;
"~~~~" es un enlace, representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero exo, un isómero endo o es aquiral;

R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;
 "m" es 0 o 1, ambos inclusive;

(c) un compuesto de fórmula (**Ib-2**):

5



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
 en la que,

10

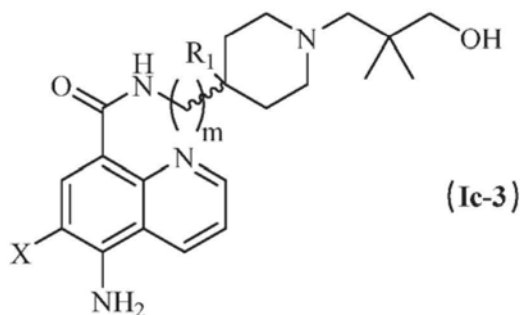
"X" es halógeno;

"~~~~" es un enlace, representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero exo, un isómero endo o es aquiral;

15

R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;
 "m" es 0 o 1, ambos inclusive;

(d) un compuesto de fórmula (**Ic-3**):



20

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
 en la que,

"X" es halógeno;

25

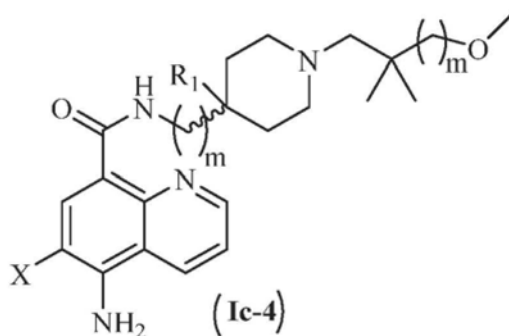
"~~~~" es un enlace, representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero exo, un isómero endo o es aquiral;

R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;

"m" es un número entero que varía de 0 a 1, ambos inclusive;

30

(e) un compuesto de fórmula (**Ic-4**):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que,

5

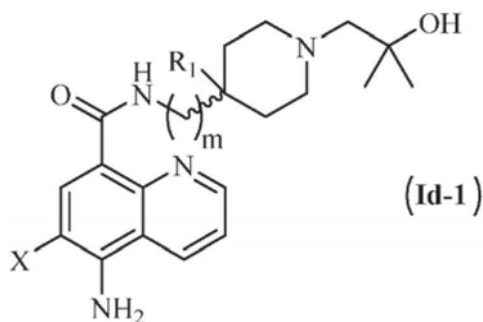
"X" es halógeno;

"" es un enlace, representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero exo, un isómero endo o es aquiral;

R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;

10 "m" es un número entero que varía de 0 a 1, ambos inclusive;

(f) un compuesto de fórmula (**Id-1**):



15

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que,

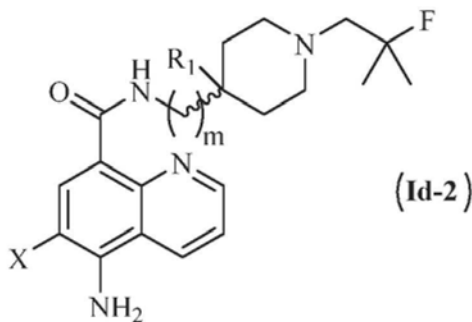
"X" es halógeno;

20 "" es un enlace, representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero exo, un isómero endo o es aquiral;

R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;

"m" es 0 o 1, ambos inclusive;

25 (g) un compuesto de fórmula (**Id-2**):



30

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que,

"X" es halógeno;

"" es un enlace, representa una mezcla racémica, un enantiómero R, un enantiómero S, un isómero

exo, un isómero endo o es aquiral;
 R₁ es hidrógeno, hidroxilo o halógeno;
 "m" es 0 o 1, ambos inclusive.

5 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- Hemifumarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil]quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida;
- 10 5-Amino-6-cloro-*N*-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de (R,S) 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(tetrahidro-3-furanilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 (R,S) 5-Amino-6-cloro-*N*-[[1-(tetrahidro-2-furanilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
- 15 L(+)-Tartarato de 5-Amino-6-cloro-*N*-[[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-[[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-[[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-pirrolidinil] metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
- 20 (Exo) 5-Amino-6-cloro-*N*-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-*N*-[[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-*N*-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida;
- 25 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(tetrahidro-2-furanilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida;
- 30 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de (R,S) 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(tetrahidro-3-furanilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida;
- 35 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida;
- 40 5-Amino-6-cloro-*N*-[[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
- 45 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-hidroxi-1-(4-hidroxi tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
- 50 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
- 55 Clorhidrato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 Fumarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-[[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
- 60 5-Amino-6-fluoro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-*N*-[[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
- 65 5-Amino-6-cloro-*N*-[[1-(2-fluoro-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-fluoro-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(3-metoxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-[[1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;

5-Amino-6-fluoro-*N*-[[1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-bromo-*N*-[[1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(3-metoxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-fluoro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida; y
 5-Amino-6-bromo-*N*-[[4-fluoro-1-(2-metoxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

10 Hemifumarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil]quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicciclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] quinolin-8-carboxamida;
 15 L(+)-Tartarato de (R,S) 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(tetrahidro-3-furanilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 (R,S) 5-Amino-6-cloro-*N*-[[1-(tetrahidro-2-furanilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-Amino-6-cloro-*N*-[[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-[[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicciclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida;
 20 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-[[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-pirrolidinil] metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 (Exo) 5-Amino-6-cloro-*N*-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicciclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida;
 25 5-Amino-6-cloro-*N*-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicciclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-*N*-[[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-*N*-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-3-azabicciclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida;
 30 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(tetrahidro-2-furanilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-3-azabicciclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 35 L(+)-Tartarato de (R,S) 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(tetrahidro-3-furanilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 40 5-Amino-6-cloro-*N*-[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicciclo[3,1,0]hex-6-il]metil] quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-[[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 45 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-hidroxi-1-(4-hidroxi tetrahidro-2H-piran-4-il metil)-4-piperidinil] metil] quinolin-8-carboxamida;
 50 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 5-Amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 55 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 Clorhidrato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 Fumarato de 5-amino-6-cloro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-[[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 60 5-Amino-6-fluoro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-fluoro-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida;
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-*N*-[[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida; y
 L(+)-Tartarato de 5-amino-6-bromo-*N*-[[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil] quinolin-8-carboxamida.

65

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, depresión, trastornos psiquiátricos, dolor o trastornos gastrointestinales.
- 10 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, depresión, trastornos psiquiátricos, dolor o trastornos gastrointestinales.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con agonistas del receptor 5-HT₄.
- 15 9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde las enfermedades relacionadas con los agonistas del receptor 5-HT₄ se seleccionan entre enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, depresión, trastornos psiquiátricos, dolor o trastornos gastrointestinales.