Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 04040886

54. **TÍTULO** Compuestos heterociclicos para el uso Trastornos de Vias urinarias

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K37/4709
A61K37/496

71. **SOLICITANTE** Recordati S.A

DOMICILIO Ch-6830 Chiasso, Suiza

74. **APODERADO** Ramiro castro Duque

22. **BOGOTÁ, D. C.,** _____

(FORMA P-10)

PETITORIO

1

AS: 93.994

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04040086 00000000 Folios: 562
Fecha (AMD): 2004-05-04 16:54:33
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **RECORDATI S.A.** Dirección: Piazza Boffalora 4, CH-6830 Chiasso, SUIZA Nacionalidad o Domicilio: SUIZA Lugar de Constitución: SUIZA Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número 170.322 TP 1003
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Amedeo Leonardi, Gianni Motta, Carlo Riva, Rodolfo Testa, Jeff W. Corbett Dirección: Via Polziano, 16, I-20154 Milán, Italia; Via Ungaretti, 10, I-20030 Bariassina, Italia; Via Walder, 10, I-21100 Varese, Italia; Via Pertini, 3/8, I-20060 Vignate, Italia; 6427 Pepperidge Circle, Portage, Michigan 49024, Estados Unidos (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Italia y Estados Unidos de América (Respectivamente)	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/11282 Fecha 07-10-2002
Publicación Internacional No. WO 03/031436 A1 Fecha 17-04-2003

Titulo (54): COMPUESTOS HETEROCICLICOS PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LAS VIAS URINARIAS

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/4709; A61K31/496

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	IT	05-10-2001	MI2001A002060

9 Comprobante de pago No. 3042008 **Fecha** 04/05/2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2020-F08 (01-11-15)

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $422.000
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [x] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros Tarjeta de propietarios.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12. Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04040886 00000000 Folios: 562

Fecha (AMD): 2004-05-04 16:54:33

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 29,665

FECHA : ABRIL 14 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21740204	14/04/2004	7,030,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		422,000.00
		TOTAL :	9	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Folio 1 bajo

Junio 02/04.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 April 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/031436 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/12, A61K 31/47, 31/404, A61P 13/00, C07D 215/12, 215/18, 215/20, 405/12, 215/40, 215/42, 215/26, 401/06, 417/12, 413/12, 409/08, 413/08, 401/14, 405/14, 413/14, 409/14

(21) International Application Number: PCT/EP02/11282

(22) International Filing Date: 7 October 2002 (07.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
MI2001A002060 5 October 2001 (05.10.2001) IT

(71) Applicants *(for all designated States except IT)*: RECORDATI S.A. [CH/CH]; Piazza Buffalora 4, CH-6830 Chiasso (CH). RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.P.A. [IT/IT]; Via Matteo Civitali, 1, I-20148 Milan (IT).

(72) Inventors: LEONARDI, Amedeo; Via Polisiano, 16, I-20154 Milano (IT). MOTTA, Gianni; Via Ungaretti, 10, I-20030 Barlassina (IT). RIVA, Carlo; Via Walder, 10, I-21100 Varese (IT). TESTA, Rodolfo; Via Pertini, 3/B, I-20060 Vignate (IT). CORBETT, Jeff, W.; 6427 Pepperidge Circle, Portage, MI 49024 (US).

(74) Agent: SERJEANTS; 25 The Crescent, King Street, Leicester LE1 6RX (GB).

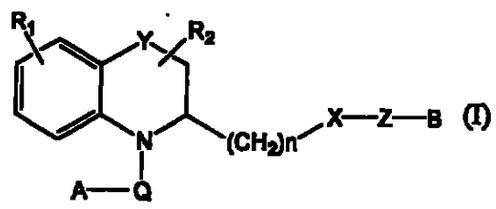
(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS FOR USE IN THE TREATMENT OF DISORDERS OF THE URINARY TRACT



(57) Abstract: Compounds of formula (I) are thus useful for treating disorders of the urinary tract. In the compounds I, R_1 = one or more substituents selected from H, halogen, OH, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, NO_2, nitro, phenyl, substituted phenyl, heterocycle, substituted heterocycle, NR_3R_4(R_3 and R_4 being H, alkyl, acyl or alkoxycarbonyl); R_2 = one or two substituents selected from H, alkyl; Y = CH_2 or a bond; Q = CO, CS or SO_2; A = alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclic, alkylamino, dialkylamino, arylamino or arylalkylamino, each of which is optionally substituted; n is 1 or 2; X = an amino moiety selected from formula (a), (b) and -$N(R_4)$-CH_2-(R_4 = H, methyl, benzyl group; W = bond, N, CH, CH_2, C(CN) C(OH) or $C(COCH_3)$ (when W represents a nitrogen atom or a CH, C(CN) C(OH) or $C(COCH_3)$ group, the group Z-B attaches to the W ring atom); when X is (a) or (b), Z = bond, O, S, CH_2, CH_2CH_2, CO, CHOH, OCH_2, NH, NHCO or NHCONHCH$_2$, but when X is -$N(R_4)$-CH_2-group, Z represents a CH_2CH_2 or CH_2O group or Z and B together represent a 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl group; and B is a monocyclic or bicyclic aryl group or a monocyclic or bicyclic heterocycle, each of which is optionally substituted.

WO 03/031436 A1

TITLE OF THE INVENTION

Heterocyclic compounds for use in the treatment of disorders of the urinary tract

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to compounds having affinity for serotonergic receptors, pharmaceutical compositions thereof and uses for such compounds and compositions.

BACKGROUND OF THE INVENTION

In mammals, micturition (urination) is a complex process that requires the integrated action of the bladder, its internal and external sphincters, the musculature of the pelvic floor and neurological control over these muscles at three levels (in the bladder wall or sphincter itself, in the autonomic centres of the spinal cord and in the central nervous system at the level of the pontine micturition centre (PMC) in the brainstem (pons) under the control of the cerebral cortex) (De Groat, *Neurobiology of Incontinence*, CIba Foundation Symposium 151:27, 1990). Micturition results from contraction of the detrusor muscle, which consists of interlacing smooth-muscle fibres, under the control of the parasympathetic autonomic system originating from the sacral spinal cord. A simple voiding reflex is triggered by sensory nerves for pain, temperature and distension that run from the bladder to the sacral spinal cord. However, sensory tracts from the bladder reach the PMC too, generating nerve impulses that normally suppress the sacral spinal suppression of cortical inhibition of the reflex arc, and relaxing the muscles of the pelvic floor and external sphincter. Finally, the detrusor muscle contracts and voiding occurs. Abnormalities of lower-urinary tract function, e.g. dysuria, incontinence and enuresis, are common in the general population. Dysuria includes urinary frequency, nocturia and urgency, and may be caused by cystitis (including interstitial cystitis), prostatitis or benign prostatic hyperplasia (BPH) (which affects about 70% of elderly males), or by neurological disorders. Incontinence syndromes include stress incontinence, urgency incontinence, overflow incontinence and mixed incontinence. Enuresis refers to the involuntary passage of urine at night or during sleep.

Previously, treatment of neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract involved administration of compounds that act directly on the bladder muscles, such as flavoxate, a spasmolytic drug (Ruffman, *J. Int. Med. Res.* 16:317, 1988) which is also active on the PMC (Guarneri *et al.*, *Drugs of Today*, 30:91, 1994), or anticholinergic compounds such as oxybutynin (Andersson, *Drugs* 36:477, 1988) and tolterodine (Nilvebrant, *Life Sci.* 68(22-

23): 2549, 2001). The use of α_1-adrenergic receptor antagonists for the treatment of BPH is common too, but is based on a different mechanism of action (Lepor, *Urology*, 42:483, 1993). However, treatments that involve direct inhibition of the pelvic musculature (including the detrusor muscle) may have unwanted side effects, such as incomplete voiding or accommodation paralysis, tachycardia and dry mouth (Andersson, *Drugs* 35:477, 1988). Thus, it would be preferable to utilize compounds that act via the central nervous system to, for example, affect the sacral spinal reflex and/or the PMC inhibition pathways in a manner that restores normal functioning of the micturition mechanism. 1-(4-Fluorophenyl)-4-(6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine is described in WO 98/38194 as an intermediate in the synthesis of 2-iminothiazole[2,4,3-yl]quinoline having a glutaminergic antagonistic activity.

1-Phenyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine is described as an antagonist of α-adrenergic receptors in *Indian J. Exp. Biol.* 10 (5): 368-370 (1972).

A series of 1-aryl-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-yl)-ethyl]piperazines is described in US 3983121 as having a hypotensive activity.

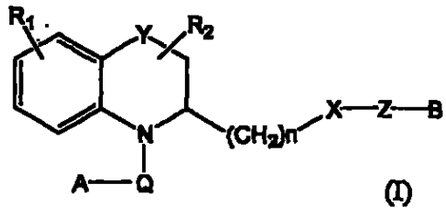
1-Acetyl-2,β-(N-piperidinoethyl)-2H-indole-3-one is described in *Chem. Pharm. Bull.* 29:1900-1911 (1981).

Structurally complex N-acylated tetrahydroquinolines having a somatostatin receptor agonistic or antagonistic activity are disclosed in WO 99/52875.

WO 01/49678 discloses a class of phenylpiperazine derivatives which are described as having a high affinity for $5HT_{1A}$ receptor.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention provides compounds having the general formula I



(I)

wherein

R_1 represents one or more substituents selected from hydrogen and halogen atoms and hydroxy, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, nitro, phenyl, substituted phenyl, heterocycle, substituted heterocycle and NR_3R_4 groups wherein each of R_3 and R_4 independently represents a hydrogen atom or an alkyl, acyl or alkoxycarbonyl group;

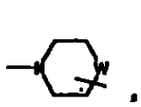
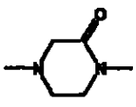
R_2 represents one or two substituents selected from hydrogen atoms and alkyl groups;

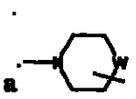
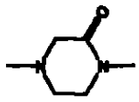
Y represents a CH_2 group or a bond;

Q represents a carbonyl, thiocarbonyl or sulphonyl group;

A represents an alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclic, alkylamino, dialkylamino, arylamino or aralkylamino group, each of which is optionally substituted;

n is 1 or 2;

X represents an amino moiety selected from  and  and $-N(R_5)-CH_2-$ wherein R_5 represents a hydrogen atom or a methyl or benzyl group and W represents a bond, a nitrogen atom or a CH, CH_2, C(CN) C(OH) or $C(COCH_3)$ group (when W represents a nitrogen atom or a CH, C(CN) C(OH) or $C(COCH_3)$ group, the group Z-B attaches to the W ring atom);

when X represents a  or  group, Z represents a bond, an oxygen or sulphur atom or a CH_2, CH_2CH_2, CO, CHOH, OCH_2, NH, NHCO or $NHCONHCH_2$ group, when X represents a $-N(R_5)-CH_2-$ group, Z represents a CH_2CH_2 or CH_2O group or Z and B together represent a 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl group; and

except as aforesaid, B represents a monocyclic or bicyclic aryl group or a monocyclic or bicyclic heterocycle, each of which is optionally substituted.

Enantiomers, diastereomers, N-oxides, crystalline forms, hydrates, solvates and pharmaceutically acceptable salts of such compounds are also included in the invention.

The invention also includes metabolites of the compounds of formula I having the same type of activity, hereinafter referred to as active metabolites. A "metabolite" of a compound disclosed herein is a derivative of a compound which is formed when the compound is metabolised. The term "active metabolite" refers to a biologically active derivative of a compound which is formed when the compound is metabolised. The term "metabolised" refers to the sum of the processes by which a particular substance is changed in the living body. In brief, all compounds present in the body are manipulated by enzymes within the body in order to derive energy and/or to remove them from the body. Specific enzymes produce specific structural alterations to the compound. For example, cytochrome P450 catalyses a variety of oxidative and reductive reactions while uridine diphosphate glucuronyltransferases catalyse the transfer of an activated glucuronic-acid molecule to aromatic alcohols, aliphatic alcohols, carboxylic acids, amines and free sulphhydryl groups. Further information on metabolism may be obtained from *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, McGraw-Hill (1996), pages 11-17. The metabolites of the compounds disclosed herein can be identified either by administration of compounds to a host and analysis of tissue samples from the host, or by incubation of compounds with hepatic cells *in vitro* and analysis of the resulting compounds. Both methods are well known in the art.

The invention also contemplates prodrugs which are metabolised in the body to generate the compounds of formula I

In another embodiment, the invention provides pharmaceutical compositions comprising compounds of formula I, or enantiomers, diastereomers, N-oxides, crystalline forms, hydrates, solvates or pharmaceutically acceptable salts of such compounds, in admixture with pharmaceutically acceptable diluents or carriers.

In yet another embodiment, the invention provides the use of at least one compound of formula I in an amount effective for reducing the frequency of bladder contractions due to bladder distension by administering it to a mammal, including a human, in need of such treatment. Also, the present invention contemplates a method of administering a compound of formula I.

In a further embodiment, the invention provides the use of at least one compound of formula I in an amount effective for increasing urinary bladder capacity by administering it to a mammal, including a human, in need of such treatment.

In a still further embodiment, this invention provides the use of at least one compound of formula I in an amount effective for treating disorders of the urinary tract in a patient in need of such treatment to ameliorate at least one condition among urinary urgency, overactive bladder, increased urinary frequency, decreased urinary compliance (decreased bladder storage capacity), cystitis (including interstitial cystitis), incontinence, urine leakage, enuresis, dysuria, urinary hesitancy and difficulty in emptying the bladder.

For treating the above disorders, the compounds of the invention may be administered in combination with known antimuscarinic drugs such as oxybutynin, tolterodine, darifenacin and temiverine. Analogously, the compounds of the invention may be associated to α1-adrenergic antagonists such as prazosin, doxazosin, terazosin, alfuzosin and tamsulosin, for the therapy of lower urinary tract symptoms, whether or not these are associated with BPH.

In a yet further embodiment, the invention covers the use of at least one compound of formula I in an amount effective for the treatment of central nervous system disorders due to serotonergic dysfunction. Such dysfunctions include anxiety, depression, hypertension, sleep/wake cycle disorders, feeding, behaviour, sexual function and cognition disorders in mammals (particularly in humans) associated with stroke, injury, dementia, and originated by neurological development, attention-deficit hyperactivity disorders (ADHD), drug addiction, drug withdrawal, irritable-bowel syndrome. Treatment may be effected by delivering to the environment of 5-HT_{1A} serotonergic receptor, for example to the extracellular medium, (or by systemically or locally administering to a mammal possessing such receptor) an amount of a compound of the invention effective to increase the duration of bladder quiescence with no contractions. The present invention refers to a method of

administering a compound of the above formula with the previously-disclosed substituent patterns and combinations of such substituents.

All variables:

The term "alkyl" refers to a straight- or branched-chain saturated hydrocarbon group having from 1 to 7 carbon atoms, and preferably from 1 to 5 carbon atoms. This meaning is retained in complex groups including alkoxy, alkoxycarbonyl, haloalkyl, haloalkoxy, alkylamino, dialkylamino, alkylsulphonyl and aralkyl.

The term "alkenyl" refers to a straight- or branched-chain unsaturated hydrocarbon group having from 2 to 7 carbon atoms, and preferably from 2 to 5 carbon atoms, and at least one double bond.

The term "cycloalkyl" refers to a saturated hydrocarbon ring system having from 3 to 10 carbon atoms. Cycloakyl groups may be monocyclic, fused or bridged. Monocyclic cycloalkyl groups preferably have from 3 to 7 carbon atoms.

The term "cycloalkenyl" refers to an unsaturated non-aromatic hydrocarbon ring system having from 5 to 7 carbon atoms and at least one double bond.

The term "monocyclic aryl" refers to an aromatic carbocyclic ring structure having from 5 to 7 carbon atoms.

The term "bicyclic aryl" refers to an aromatic carbocyclic ring structure having from 9 to 12 carbon atoms.

The unqualified term "aryl" refers to either monocyclic aryl or bicyclic aryl.

The term "monocyclic heterocycle" means a saturated or unsaturated ring structure having from 5 to 7 ring atoms of which at least one is a heteroatom, that is not a carbon atom. Preferred heteroatoms include oxygen, nitrogen and sulphur.

The term "bicyclic heterocycle" means a saturated or unsaturated ring structure having from 9 to 12 ring atoms of which at least one is a heteroatom, that is not a carbon atom. Preferred heteroatoms include oxygen, nitrogen and sulphur.

The unqualified term "heterocycle" refers to either monocyclic heterocycle or bicyclic heterocycle.

Variable A:

In the general formula I, variable A represents an alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclic, alkylamino, dialkylamino, arylamino or aralkylamino group, each of which is optionally substituted.

Suitable alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, neopentyl and 1-ethylpropyl. Substituents for substituted alkyl groups A include, but are not limited to, fluorine atoms and hydroxy, cyano, alkoxy, aryl, aryloxy, aralkoxy, acyloxy, cycloalkyl, heterocyle and amino groups. The preferred aryl group is phenyl, the preferred aryloxy group is phenoxy and the preferred aralkoxy group is benzyloxy. These groups may themselves be substituted, especially with small substituents such as methyl, trifluoromethyl, fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano, hydroxy, methoxy, ethoxy, isopropoxy, butoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, acetyl, methylthio and dimethylamino groups.

Preferred cycloalkyl groups are cyclopropyl and cyclohexyl. Preferred heterocyles are 2-thienyl, 3-thienyl, 3-pyridyl and 5-benzo[1,3]dioxolyl groups. Amino groups may also be substituted with alkyl (especially methyl), aralkyl (especially benzyl), aroyl (especially benzoyl), alkylsulphonyl (especially methylsulphonyl), acyl (especially acetyl), cyano, carbamoyl and alkoxycarbonyl (especially t-butoxycarbonyl) groups.

Suitable alkenyl groups include vinyl, preferably substituted by phenyl or fluorophenyl.

Suitable cycloalkyl groups are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, adamantyl and bicyclo[2,2,2]octyl groups. The preferred substituents for substituted cycloalkyl groups are hydroxy and trifluoromethyl groups.

The preferred cycloalkenyl group is cyclohex-3-enyl.

Aryl groups A are preferably phenyl groups, and these may be substituted with small substituents such as methyl, trifluoromethyl, fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano, hydroxy, methoxy, ethoxy, isopropoxy, butoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, acetyl, methylthio and dimethylamine groups.

Preferred heterocycle groups A include furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyridyl, piperidinyl, morpholino, isoxazolyl, indolyl and 5-benzo[1,3]dioxazolyl groups. These may be substituted with small groups such as acetyl, C_1-C_4 alkyl and oxo, and with larger groups such as alkoxyalkyl, 1,2,4-triazol-1-ylmethyl, p-tolylsulphonyl, t-

butoxycarbonyl, dimethylaminosulphonyl, 1-pyrrolidinylsulphonyl, morpholinosulphonyl and piperidinosulphonyl.

Alkylamino groups A may include methylamino, ethylamino, isopropylamino, t-butylamino and pentylamino groups. The preferred dialkylamino group A is dimethylamino. The prefered arylamino group is anilino, optionally substituted with a halogen atom or a methyl group. The preferred aralkylamino groups are benzylamino, 1-phenylethylamino and 2-phenylethylamino, optionally substituted with a methoxy group.

Most preferably, A is a cyclohexyl group.

Variable B:

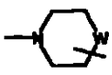
In the general formula I, variable B represents a monocyclic or bicyclic aryl group or a monocyclic or bicyclic heterocycle, each of which is optionally substituted.

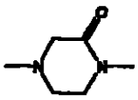
The preferred monocyclic aryl group is phenyl. This may be substituted with small substituents such as methyl, trifluoromethyl, fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano, hydroxy, methoxy, ethoxy, isopropoxy, butoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, acetyl, methylthio and dimethylamino groups. More than one substituent may be included. The most preferred substituted monocyclic aryl groups are 2-methoxyphenyl and 4-fluoro-2-methoxyphenyl groups.

Preferred bicyclic aryl groups are naphthyl and 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl groups.

Monocyclic heterocycles suitable for variable B include furyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl and thienyl groups. Bicyclic heterocycles are preferred, and include indolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzimidazolyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinyl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, 2,1,3-benzoxadiazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzofuranyl and 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinyl. Heterocycles B may be substituted with small groups such as methyl, ethyl, isopropyl, halo, trifluoromethyl, cyano, acetonyl and acetyl groups.

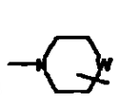
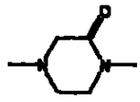
Variable X:

In the general formula I, X represents an amino moiety selected from  ,

 and $-N(R_5)-CH_2-$ wherein R_5 represents a hydrogen atom or a methyl or benzyl

group and W represents a bond, a nitrogen atom or a CH, CH_2, C(CN) C(OH) or $C(COCH_3)$ group (when W represents a nitrogen atom or a CH, C(CN) C(OH) or $C(COCH_3)$ group, the group Z-B attaches to the W ring atom). The most preferred of these is that in which W represents a nitrogen atom, namely 1,4-piperazine-di-yl.

Variable Z:

In the general formula I, when X represents a  or  group, Z represents a bond, an oxygen or sulphur atom or a CH_2, CH_2CH_2, CO, CHOH, OCH_2, NH, NHCO or $NHCONHCH_2$ group. Of these, a bond is preferred. However, when X represents a $-N(R_5)-CH_2-$ group, Z represents a CH_2CH_2 or CH_2O group or Z and B together represent a 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl group. Of these, a CH_2O group is preferred.

Variable R_1:

Most preferably R_1 represents a hydrogen atom. When R_1 is other than a hydrogen atom, it preferably represents a single substituent which may be in the 5-, 6-, 7- or 8-position, but is preferably in the 6-position. When R_1 is other than a hydrogen atom, it is preferably a fluorine, chlorine or bromine atom or a hydroxy, methyl, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, nitro, phenyl, or amino group.

Other variables:

R_2 is preferably a hydrogen atom, but may be a methyl group. Variable n is preferably 1. Q preferably represents a carbonyl group. Y preferably represents a CH_2 group.

As previously indicated, the invention further provides pharmaceutical compositions comprising a compound having the general formula I or an enantiomer, diastereomer, N-oxide, crystalline form, hydrate, solvate, active metabolite or pharmaceutically acceptable salt of such a compound in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The pharmaceutical composition may also include optional additives, such as a flavouring, a sweetener, a preservative, a dye, a binder, a suspending agent, a dispersing agent, a

colourant, a disintegrator, an excipient, a lubricant, an absorption enhancer, a bactericide and the like, a stabiliser, a plasticizer, an edible oil, or any combination of two or more of said additives.

Suitable pharmaceutically acceptable carriers or diluents include, but are not limited to, ethanol, water, glycerol, aloe vera gel, allantoin, glycerine, vitamin-A and E oils, mineral oil, phosphate buffered saline, PPG2 myristyl propionate, magnesium carbonate, potassium phosphate, vegetable oil, animal oil and solketal.

Suitable binders include, but are not limited to, starch, gelatine, natural sugars such as glucose, sucrose and lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth, vegetable gum, sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes and the like.

Suitable disintegrators include, but are not limited to, starch such as corn starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum and the like.

Suitable lubricants include, but are not limited to, sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride and the like.

Suitable suspending agents include, but are not limited to, bentonite.

Suitable dispersing and suspending agents include, but are not limited to, synthetic and natural gums such as vegetable gum, tragacanth, acacia, alginate, dextran, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone and gelatine.

Suitable edible oils include, but are not limited to, cottonseed oil, sesame oil, coconut oil and peanut oil.

Examples of additional additives include, but are not limited to, sorbitol, talc, stearic acid and dicalcium phosphate.

The pharmaceutical composition may be formulated as unit dosage forms, such as tablets, pills, capsules, boluses, powders, granules, sterile parenteral solutions, sterile parenteral suspensions, sterile parenteral emulsions, elixirs, tinctures, metered aerosol or liquid sprays, drops, ampoules, autoinjector devices or suppositories. The unit dosage forms may be used for oral, parenteral, intranasal, sublingual or rectal administration, or for administration by inhalation or insufflation, transdermal patches, and a lyophilized composition. In general, any delivery of active ingredients that results in systemic availability of such ingredients can be used. Preferably the unit dosage form is an oral dosage form, most preferably a solid oral

dosage; therefore the preferred dosage forms are tablets, pills and capsules. However, parenteral preparations are preferred too.

Solid unit dosage forms may be prepared by mixing the active agents of the present invention with a pharmaceutically acceptable carrier and any other desired additives as described above. The mixture is typically mixed until a homogeneous mixture of the active agents of the present invention is obtained and the carrier and any other desired additives are formed, i.e. the active agents are dispersed evenly throughout the composition. In this case, the composition can be formed as dry or moist granules.

Tablets or pills can be coated or otherwise prepared so as to form a unit dosage form that has delayed and/or sustained action, such as controlled release and delayed release unit dosage forms. For example, the tablet or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component, the latter being in the form of a layer or envelope over the former. The two components can be separated by an enteric layer which serves to resist disintegration in the stomach and permits the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release.

Biodegradable polymers for controlling the release of the active agents include, but are not limited to, polylactic acid, polyepsilon caprolactone, polyhydroxybutyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacrylates and crosslinked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

For liquid dosage forms, the active substances or their physiologically acceptable salts are dissolved, suspended or emulsified, optionally with the usually employed substances such as solubilizers, emulsifiers or other auxiliaries. Solvents for the active combinations and the corresponding physiologically acceptable salts can include water, physiological salt solutions or alcohols, e.g. ethanol, propanediol or glycerol. Additionally, sugar solutions such as glucose or mannitol solutions may be used. A mixture of the various solvents mentioned may be used in the present invention too.

A transdermal dosage form is contemplated by the present invention too. Transdermal forms may be a diffusion transdermal system (transdermal patch) using either a fluid reservoir or a drug-in-adhesive matrix system. Other transdermal dosage forms include, but are not limited to, topical gels, lotions, ointments, transmucosal systems and devices, and iontophoretic

(electrical diffusion) delivery systems. Transdermal dosage forms may be used for delayed release and sustained release of the active agents of the present invention.

The pharmaceutical compositions and unit dosage forms of the present invention for parenteral administration, and in particular by injection, typically include a pharmaceutically acceptable carrier, as described above. A preferred liquid carrier is vegetable oil. Injection may be, for example, intravenous, epidural, intrathecal, intramuscular, intraluminal, intratracheal or subcutaneous.

The active agents can also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine or phosphatidylcholines.

The active agents of the present invention may also be coupled with soluble polymers such as targetable drug carriers. Such polymers include, but are not limited to, polyvinylpyrrolidone, pyran copolymers, polyhydroxypropylmethacrylamidophenol, polyhydroxyethylaspartamidophenol, and polyethyleneoxypolylysine substituted with palmitoyl residues.

The pharmaceutical composition or unit dosage forms of the present invention may be administered by a variety of routes, such as the oral and enteral, intravenous, intramuscular subcutaneous, transdermal, transmucosal (including rectal and buccal) and by inhalation routes.

Preferably, the oral or transdermal route is used (i.e. with solid or liquid formulations or skin patches, respectively).

The pharmaceutical composition or unit dosage forms comprising an effective amount of the present invention may be administered to an animal, preferably a human, in need of treatment of neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract described by R. J. McGuire in "Campbell's UROLOGY", 5th Ed. 616-638, 1986, W.B. Saunders Company, and patients affected by any physiological dysfunction related to impairment of 5-HT_{1A} receptor function. Such dysfunctions include, without limitation, central-nervous-system disorders such as depression, anxiety, eating disorders, sexual dysfunction, addiction and related problems.

As used herein, the term "effective amount" refers to an amount that results in measurable amelioration of at least one symptom or parameter of a specific disorder. In a preferred embodiment, the compound treats disorders of the urinary tract, such as urinary urgency, overactive bladder, increased urinary frequency, reduced urinary compliance (reduced bladder storage capacity), cystitis (including interstitial cystitis), incontinence, urine leakage, enuresis, dysuria, urinary hesitancy and difficulty in emptying the bladder, or central nervous system disorders due to serotonergic dysfunction (such as anxiety, depression, hypertension, sleep/wake cycle disorders, feeding behaviour, sexual function and cognition disorders in mammals (particularly a human) associated to stroke, injury, dementia and due to neurological development, disorders from hyperactivity related to an attention deficit (ADHD), drug addiction, drug withdrawal, irritable bowel syndrome.

The pharmaceutical composition or unit dosage form of the present invention may be administered according to a dosage and administration regimen defined by routine testing in the light of the guidelines given above in order to obtain optimal activity while minimising toxicity or side effects for a particular patient. However, such fine tuning of the therapeutic regimen is routine in the light of the guidelines given herein.

The dosage of the active agents of the present invention may vary according to a variety of factors such as underlying disease conditions, the individual's condition, weight, sex and age, and the mode of administration. An effective amount for treating a disorder can easily be determined by empirical methods known to those of ordinary skill in the art, for example by establishing a matrix of dosages and frequencies of administration and comparing a group of experimental units or subjects at each point in the matrix. The exact amount to be administered to a patient will vary depending on the state and severity of the disorder and the physical condition of the patient. A measurable amelioration of any symptom or parameter can be determined by a person skilled in the art or reported by the patient to the physician. It will be understood that any clinically or statistically significant attenuation or amelioration of any symptom or parameter of urinary tract disorders is within the scope of the invention. Clinically significant attenuation or amelioration means perceptible to the patient and/or to the physician.

For example, a single patient may suffer from several symptoms of dysuria simultaneously, such as, for example, urgency and excessive frequency of urination or both, and these may

be reduced using the methods of the present invention. In the case of incontinence, any reduction in the frequency or volume of unwanted passage of urine is considered a beneficial effect of the present method of treatment.

The amount of the agent to be administered can range between about 0.01 and about 25 mg/kg/day, preferably between about 0.1 and about 10 mg/kg/day and most preferably between 0.2 and about 5 mg/kg/day. It will be understood that the pharmaceutical formulations of the present invention need not necessarily contain the entire amount of the agent that is effective in treating the disorder, as such effective amounts can be reached by administration of a plurality of doses of such pharmaceutical formulations.

In a preferred embodiment of the present invention, the compounds are formulated in capsules or tablets, preferably containing 50 to 200 mg of the compounds of the invention, and are preferably administered to a patient at a total daily dose of 50 to 400 mg, preferably 150 to 250 mg and most preferably about 200 mg, for relief of urinary incontinence and dysfunctions under treatment with 5-HT_{1A} receptor ligand.

A pharmaceutical composition for parenteral administration contains from about 0.01% to about 100% by weight of the active agents of the present invention, based upon 100% weight of total pharmaceutical composition.

Generally, transdermal dosage forms contain from about 0.01% to about 100% by weight of the active agents versus 100% total weight of the dosage form.

The pharmaceutical composition or unit dosage form may be administered in a single daily dose, or the total daily dosage may be administered in divided doses. In addition, co-administration or sequential administration of another compound for the treatment of the disorder may be desirable. For example, the compounds of the invention may be administered in combination with known antimuscarinic drugs such as oxybutynin, tolterodine, darifenacin and temiverine. Analogously, the compounds of the invention may be associated to α_1-adrenergic antagonists, such as prazosin, doxazosin, terazosin, alfuzosin and tamsulosin for the therapy of the lower urinary tract symptoms.

For combination treatment where the compounds are in separate dosage formulations, the compounds can be administered concurrently, or each can be administered at separate staggered times. For example, the compound of the invention may be administered in the morning and the antimuscarinic compound may be administered in the evening, or vice

versa. Additional compounds may be administered at specific intervals too. The order of administration will depend upon a variety of factors including age, weight, sex and medical condition of the patient; the severity and aetiology of the disorders to be treated, the route of administration, the renal and hepatic function of the patient, the treatment history of the patient, and the responsiveness of the patient. Determination of the order of administration may be fine-tuned and such fine-tuning is routine in the light of the guidelines given herein.

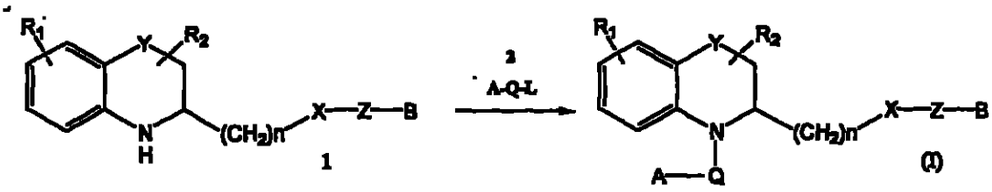
Without wishing to be bound by theory, it is believed that administration of 5-HT_{1A} receptor antagonists prevents unwanted activity of the sacral reflex and/or cortical mechanisms that control micturition. Thus, it is contemplated that a wide range of neuromuscular dysfunctions of the lower urinary tract can be treated using the compounds of the present invention, including without limitation dysuria, incontinence and enuresis (overactive bladder). Dysuria includes urinary frequency, nocturia, urgency, reduced urinary compliance (reduced bladder storage capacity), difficulty in emptying the bladder, i.e. a suboptimal volume of urine is expelled during micturition. Incontinence syndromes include stress incontinence, urgency incontinence and enuresis incontinence, as well as mixed forms of incontinence. Enuresis refers to the involuntary passage of urine at night or during sleep.

The compounds of the present invention may also be useful for the treatment of central nervous system disorders due to serotonergic dysfunction.

SYNTHESIS OF THE COMPOUNDS OF THE INVENTION

The compounds according to the invention may generally be prepared as follows:

Scheme 1



The compounds of the invention are obtained by direct condensation of compounds 1 with compounds 2. When A is alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocycle, (di)alkylamino or cyclic amino and L is a halogen atom, this step is the well-known reaction between an acyl, sulphonyl, thiocarbonyl or carbamoyl chloride (chloroformamide) and amine 1. Generally, the said chlorides are commercially-available items or are prepared by conventional procedures well documented in the literature and very well known to those skilled in the art. Condensation is carried out as usual in an aprotic solvent (e.g. a chlorinated solvent or tetrahydrofuran or toluene) in the presence of an organic or inorganic base, such as triethylamine or diisopropylethylamine, as a proton scavenger at a temperature in the range of between –20°C and the reflux of the solvent.

If compound 2 is a carboxylic acid (L = OH), condensation can be carried out in the presence of a condensing agent (e.g. dicyclohexylcarbodiimide or diethyl cyanophosphonate), optionally in the presence of a promoting agent (e.g. N-hydroxysuccinimide, 4-dimethylaminopyridine or N,N'-carbonyldiimidazole) in an aprotic or chlorinated solvent (e.g. N,N-dimethylformamide or chloroform) at between –10 and 140°C (Albertson N. F., *Org. React.* 12, 205-218 (1962); Doherty A. M. et al., *J. Med. Chem.* 35, 2-14 (1992); Ishihara Y. et al., *Chem Pharm. Bull.* 39, 3236-3243 (1991)). In some cases the activated intermediate esters or amides (such as O-(N-succinimidyl) esters or N-acyl imidazolides) can be isolated and further reacted with compound 1 to be transformed into the corresponding amides (I) in an aprotic or chlorinated solvent at between 10 and 100°C. Another activated intermediate which can be used is the mixed anhydride of the carboxylic acid 2, obtainable by reacting 2 (L = OH) with an alkyl chloroformate (optionally supported on resin) in the presence of a tertiary amine (e.g. triethylamine or N-methylmorpholine), then reacting it with compound 1 at between 0 and 80°C; optionally a promoting agent (e.g. 1-hydroxypiperidine) may be added before the amine addition (Albertson N. F., *Org. React.* 12, 157 (1962)). Alternatively, condensation can be carried out without a solvent at between 150 and 220°C (Mitchell J. A. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 53, 1879 (1931)) or in high-boiling ethereal solvents (e.g. diglyme). Less reactive derivatives of the carboxylic acid 2 can be used too, such as alkyl esters, which, in turn, can be converted into (I) in the presence of a condensing agent (e.g. trimethylaluminum) in an aprotic and/or chlorinated solvent (e.g. hexane, dichloromethane) at between –10 and 80°C, or without

solvents at between 80 and 180°C (Weinreb S. M. et al., *Tetrahedron Lett.* 4171 (1977); Lipton M.F. et al., *Org. Synth.* 59, 49 (1979)). An alternative procedure to prepare compounds (I) where A is alkylamino, dialkylamino, cyclic amino, arylamino or arylalkylamino, consists in the use of isocyanates, which are commercially available or prepared in situ or a priori by conventional procedures well known to those skilled in the art, or in the use of carbonyldiimidazole or phosgene or other phosgene-like compounds subsequently reacting them in a suitable solvent (e.g. THF or toluene or a chlorinated solvent) with compound 1 followed by the proper amine (or vice-versa).

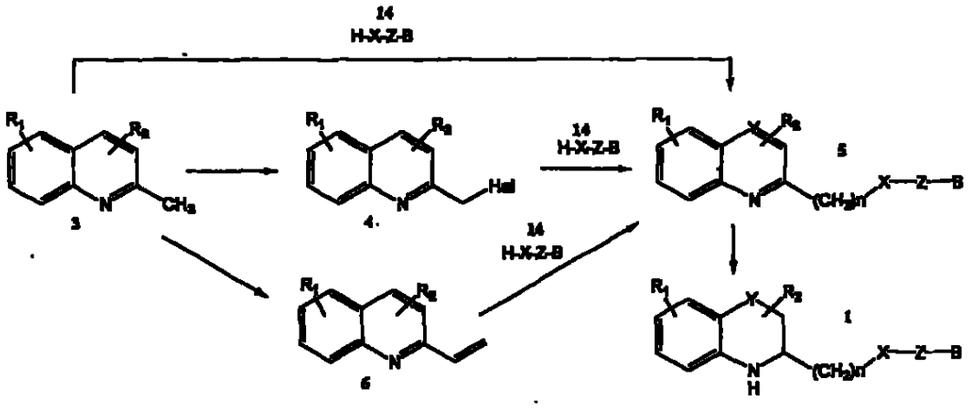
Intermediates 2 (L = OH, Cl) can be prepared by standard procedures well known to those skilled in the art and documented in the literature. Compounds (I) where A is an alkyl optionally substituted with one or more hydroxy, alkoxy, arylalkoxy, amino, acylamino, cyanoamino, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl groups can be alternatively prepared from compounds (I) where AQ is Hal-Alkyl-Q or CH_2=CHCO (Ia) by simple nucleophilic substitutions or 1,4 additions (Michael reactions) with the appropriate reactant (e.g. sodium cyanamide, sodium cyanide, sodium alkoxides). The synthesis of compounds (I) where A contains an OH group or an amino or acylamino group requires a supplementary step of deprotection (and acylation). For example, compounds (I) with a masked or protected amino group or a protected hydroxy group can be obtained by reaction of (Ia) with sodium benzylate or sodium azide or potassium phthalimide or benzylamine or others (see, for example, T. W. Greene et al., Protective group in organic synthesis, 3rd Ed., Wiley Interscience, New York). Compounds (I) are obtained after deprotection or reduction in the case of azido group by standard methods. The preferred method for the synthesis of compounds (I) where A contains an OH group consists anyway in the reaction of a O-protected O-alkylCOOH derivative (or its activated analogue) with compounds 1. Preferred protecting group is benzyl which can be removed by hydrogenolysis.

When R_1 and the substituents on ring B in compounds I represent reactive groups (e.g. hydroxyl or amino), these should be protected before the acylation of Scheme 1 and then deprotected following the known methods described in the foregoing T. W. Greene et al..

Preparation of Intermediates 1 can be carried out by several methods. The main procedures are described below.

The first is detailed in Scheme 2 and includes nucleophilic substitution of the appropriate amine 14 on a 2-halomethylquinoline 4 or 1,2-addition to a 2-vinylquinoline 6 in a suitable solvent (e.g. acetonitrile, N,N-dimethylformamide, a chlorinated solvent, toluene or other protic or aprotic polar solvent) at a temperature of between 0°C and the reflux temperature of the solvent in the presence or not of a base such as N,N-diisopropylethylamine, TEA, potassium carbonate, 1,8-diazabicycloundec-7-ene or others. Intermediates 4 can be prepared by halogenation of 3 with N-bromosuccinimide or N-chlorosuccinimide by conventional procedures well known to those skilled in the art and documented in the experimental part.

Scheme 2



Those of compounds 3 which are not commercially available can be prepared from the corresponding substituted anilines by the methods cited by O. Foye et al., *J. Pharm. Sci.* 68(3), 336-338, (1979) or by J. C. Hardy et al. WO 98/38194 or by other suitable methods disclosed in the literature.

Those of compounds 6 which are not commercially available can be prepared from the corresponding compounds 3 by the method of Buchmann G. et al., *J. Prakt. Chem.* 24(4), 101-112, (1964) or by other suitable methods.

An alternative procedure for the preparation of the compounds 5 where n is 2 is a reaction between the 2-methylquinolines 3 and formaldehyde in the presence of an appropriate cyclic

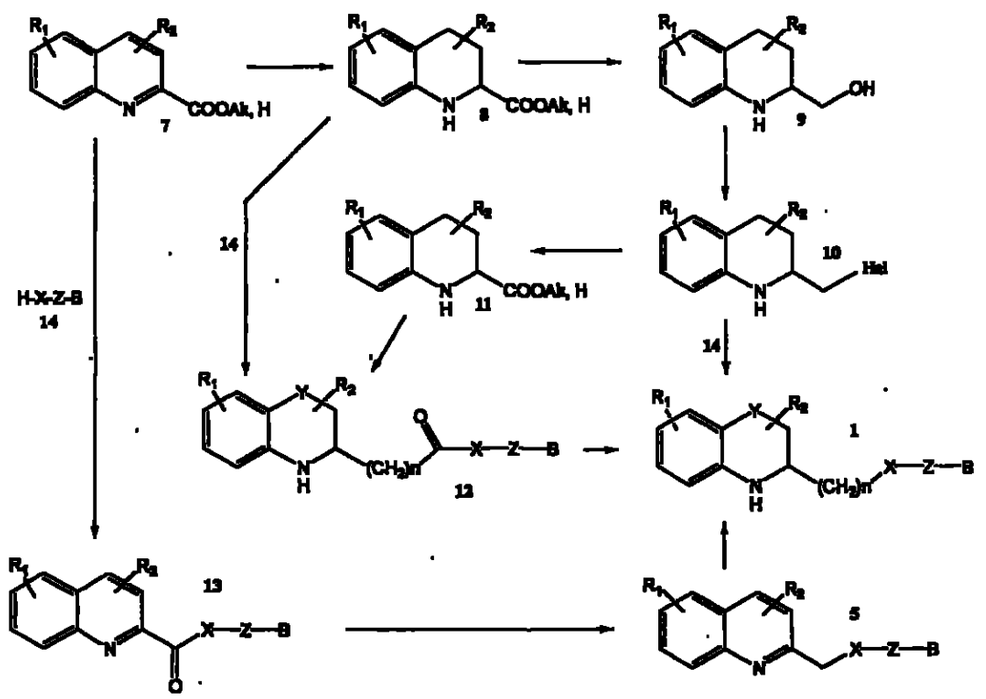
amine. This is the well-known Mannich reaction, which is generally carried out in the following manner, viz. the amine in the form of an acid addition salt is dissolved in a 40% aqueous formaldehyde solution and then added to an alcoholic solution of 2-methylquinoline, and the resulting mixture is warmed. Alternative Mannich procedures which can be applied if necessary are available and described in the literature. The tertiary amine 5 is then converted to the desired intermediate 1 by standard hydrogenation methods in the presence of a catalyst such as platinum, platinum dioxide, palladium or rodhium or nickel, with or without a support such as charcoal or alumina.

This hydrogenation can also be carried out using nascent hydrogen generated by sodium, lithium or potassium metals and a lower alkanol, e.g. methanol, ethanol, propanol, n-butanol, at a temperature ranging between the room temperature and the boiling point of the solvent. Other methods of reduction of the pyridine ring can be used too, as detailed in the literature (C. J. Moody, *SYNLETT* 9, 1029-1030, (1998); B. C. Ranu, *Synth. Comm.* 28(3), 485-492, (1998); P. Balczewsky, *Synth. Comm.* 20 (18), 2815-2819 (1990); A Srikrishna, *Tetrahedron* 52 (5), 1631-1636 (1996)).

The same synthetic approach can be used to prepare the corresponding indolyl derivatives (equivalent to 5) from 2-methylindole analogues, subsequently reducing them to the indoline derivatives corresponding to 1.

An alternative procedure to prepare compounds 1 is illustrated in Scheme 3.

Scheme 3



Intermediates 7 are commercially available or can be prepared by methods very well known to those skilled in the art and cited in the literature e.g. by Reissert reaction, treating the appropriate quinoline with cyanide ion or equivalent (for example trimethylsilylcyanide Popp, F.D. *Heterocyclas*, 23, 731, 1985; D. E. Portlock, US 4,461,896; Renaud, A. et al, EP322263) or by haloform reaction from the appropriate 2-methylquinoline by exhaustive halogenation followed by hydrolysis (Ejima,A. et al USP 6169086) or by reacting an appropriately substuted aniline with dimethyl acetylenedicarboxylate in a high boiling solvent (e.g. diphenyl ether) affording compound 7 as a 4-hydroxy derivative which can be on turn converted into a 4-halo derivative (phosporus oxychloride). Compound 7 can be reduced to the corresponding 1,2,3,4-tetrahydroderivatives (8) by the same hydrogenation

procedures cited above and condensed by standard methods with the appropriate amines to afford amides 12 (see above for condensation reactions). The next step is a standard reduction with lithium aluminium hydride or borane or, where necessary, non standard reduction (e.g. conversion into a thioamide and reduction with boron and sodium hydride) to convert the amide carbonyl function to a methylene group. The reduction is accomplished by dissolving the amide in a solvent such as dioxane and then adding the organic solution slowly to a thick suspension of lithium aluminium hydride in anhydrous dioxane or tetrahydrofuran or 1,2-dimethoxyethane or other solvent. The catalytic-hydrogenation step that reduces the hetero ring in the quinoline nucleus can also be performed on the reduction products 5 obtained by the same procedure as above by reduction of intermediates 13, in turn obtained from 7. The carboxy group of intermediates 8 can also be reduced by standard fashions (see R. Nagata et al., *J. Med. Chem.* 37, 3956-3968 (1994)) to give alcohols 9 which, in turn, can be converted into haloderivatives 10 by standard halogenation procedures ($SOCl_2$, PBr_3 or others) or by Mitsunobu reaction (R. Nagata or carbon tetrachloride, triphenylphosphine and a chlorinated solvent or others, between room temperature and reflux). The compounds 10 can be reacted through classical nucleophilic-substitution methods, very well-known to those skilled in the art, with the appropriate amines to afford compounds 1. The compounds 10 can also be used in the homologation reactions which lead to formation of 11 (for example via cyanide nucleophilic substitution, hydrolysis and reesterification). The entire last reaction pathway can be carried out by conventional methods which are well documented in the literature (see for example R. Nagata et al.).

In addition to the above procedures, there are two similar related methods for preparing the same compounds. The first variation utilises a 2-formylquinoline (obtained, for example, by selenium-dioxide oxidation of derivatives 3 (Scheme 2) as starting material instead of the corresponding 2-carboxylic acid. The 2-formyl compound can be simultaneously reacted with amine 14 and reduced via hydrogenation over Raney nickel, platinum oxide (Adams catalyst) or a catalyst made up of 5% palladium on barium sulphate. The combined reaction is generally carried out in a suitable solvent such as absolute alcohol. The last procedure can also be performed by using a classical reductive-amination method and a reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride followed by

hydrogenation of the pyridine nucleus. If R_1 is nitro, a nitration step should be introduced, for example, on compounds 10 or 11 (preferred) in which R_1 is H. The best mode to carry out the nitration step is to use a N-protected 11 (e.g. N-cyclohexylcarbonyl derivative 15 (see Scheme 4). The compounds of the invention in which R_1 is nitro can also be prepared by nitro-dediazosubstitution (Sandmeyer reaction) on diazonium salt from aniline compounds, as well as compounds where R_1 is halogen, which can be obtained from the corresponding compounds where R_1 is nitro by reduction to the amine, followed by diazotization and subsequent conversion to the halo compound via well-known methods.

If R_1 is Br, a bromination step e.g. (with N-bromosuccinimide in DMF) should be introduced, for example, on compounds 10 or 11 (preferred) in which R_1 is H. Bromination on compounds 15 (Scheme 4) requires harsher conditions (e.g. Br_2 with Fe catalysis in dichloromethane or other methods from the literature (see Nagata R. above)). It should be noted that the starting materials required for all these reactions are either commercially available or easily prepared using standard techniques and normal organic-synthesis procedures. Such techniques are disclosed in standard organic-synthesis textbooks and/or published in specific literature references.

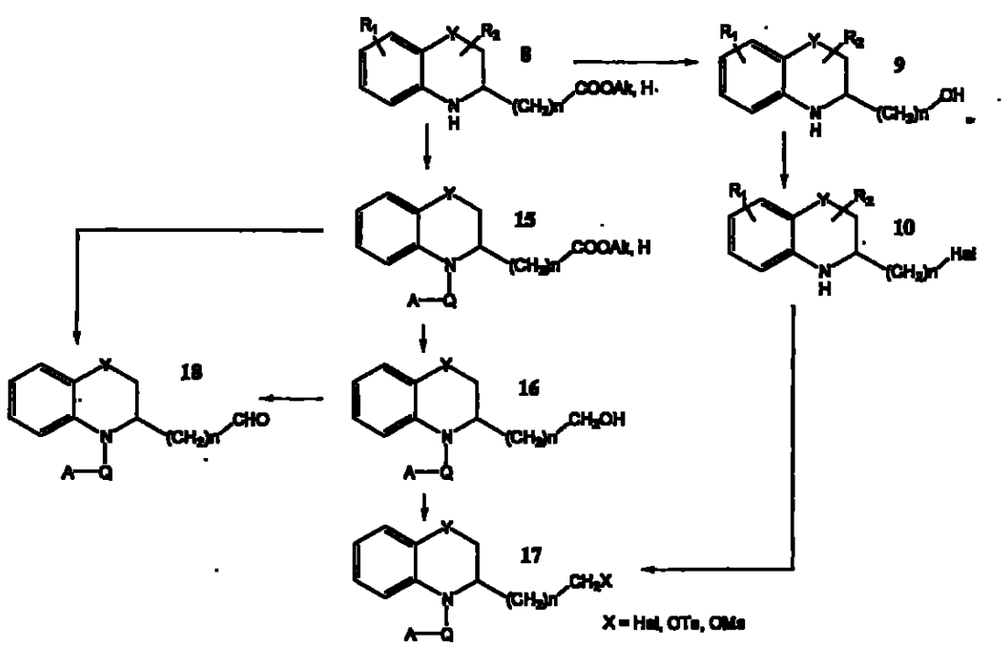
The compounds I where Y is a bond (2,3-dihydroindoles) can be prepared in analogy with the procedures detailed above for tetrahydroquinoline derivatives (see Nagata R. above). Harsher conditions are required for the acylations that lead to compounds (I) when the heterocycle is an indole derivative. The use of strong bases is needed to deprotonate the indole NH group to make it a good nucleophile (see T. W. Greene et al., Protective Group in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley Interscience, New York, 1999). When B is not an N-protected indole, the last acylation step to form I must be carried out after protecting the B indole with a proper group such as a silyl or tertbutoxycarbonyl or other group (see T. W. Greene above). The obtained protected compound I must then be deprotected by standard methods. Alternatively, the compounds I where B is indole or other potentially-reactive hetero ring can be prepared starting from, for example, a methyl or ethyl indole-2-carboxylate, N-acylating it and reducing the carboxylate group, avoiding harsh reaction conditions, for example by using $CaBH_4$ or hydrolyzing the ester moiety, and carrying out the reduction on the mixed anhydride obtained from indole-2-carboxylic acid and ethylchloroformate with boron sodium hydride. These N-acyl-2-indolylmethanol derivatives

can be converted to the final compounds I having an indole as B, as described for intermediate 9 (Scheme 3).

The compounds where Y is a CH bearing a double bond can be obtained as described in US 3,929,784 by the method of Reissert starting from a proper quinoline or other known method or its variations. For example, reacting a substituted quinoline with benzoyl chloride and potassium cyanide one can obtain 1-benzoyl-2-cyano(substituted)-1,2-dihydroquinoline, or by reaction with benzoyl chloride and diethyl malonate (CA76:59409) followed by hydrolysis/decarboxylation, one can prepare the 2-quinoline acetic derivative. Afterwards, classical reaction methodologies can afford the same type of intermediates described for the tetrahydro compounds.

An alternative procedure to obtain the compounds I of the invention, especially amenable when dealing with optically active compounds, is described in Scheme 4.

Scheme 4



The NH group of Intermediates 8 and 11 can be acylated by standard fashions (see above for the acylation of Intermediates 1) to give polyfunctionalized compounds 15 which, in turn, can be selectively reduced by methods known from the literature (e.g. lithium borohydride, sodium borohydride in alcohols or water, sodium borohydride-lithium chloride or sodium borohydride-calcium chloride, calcium borohydride, borane-THF complex or borane-dimethyl sulfide complex or, only when 8 or 11 is a carboxylic acid, generating the mixed anhydride with a chloroformate and a base and reducing it with sodium borohydride). Alternatively alcohols 16 can be prepared by reacting Intermediates 9 with excess acylating reagent to afford the corresponding O,N-diacylated derivatives, which in turn can be selectively O-monohydrolized by known methods. The so obtained alcohols 16 can be converted into the haloderivative 17 by standard halogenation procedures ($SOCl_2$, PBr_3 or other) or by Mitsunobu reaction (R. Nagata or CCl_4, triphenylphosphine/ chlorinated solvent or other, r.t. – reflux). 17 can be reacted through classical nucleophilic substitution methods very well known to those skilled in the art with the appropriate amine to afford compounds I. Compounds 17 can also be prepared carrying out the acylation reactions on intermediate 10.

An alternative procedure to obtain the compounds I of the invention consists in reacting in a reductive amination fashion the aldehyde 18 with amines 14. The Intermediate 18 can be generated by selectively reducing compounds 15 (e.g. with diisobutylaluminumhydride or by Rosemund reaction (*Bull. Chem. Soc. Jpn.* 58 (11), 3337-45, (1985)) or other methods (*J.Org. Chem.* 64 (24), 8962-8964, (1999) or *J. Org. Chem.* 51 (5), 705-12, (1986)). Alternatively, alcohols 16 can be oxidized to compounds 18 by known methods (e.g. Swern's oxidation or DMSO-based oxidation methods (*Synthesis*, 857 (1990) or pyridinium dichromate or Martin's reagent or manganese dioxide).

Compounds 15 are very useful intermediate for the synthesis of compounds 15 where R_2 is a 2-alkyl group. This group can be introduced by a proton abstraction at the 2-position of the tetrahydroquinoline ring with a strong base (e.g. $NaNH_2$, NaH, BuLi etc.) and alkylation with the proper alkyl halogenide (see *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5, 1527, (1995)). Compounds (I) where R_1 is aryl or heteroaryl can be obtained by very well known Suzuki coupling of compounds (I) with R_1=Br. The chemical procedures are very well documented in the experimental part.

The N-oxides of compounds I may be synthesised by simple oxidation procedures known to those skilled in the art. The oxidation procedure described by Brougham P.,*Synthesis*, 1015-1017 (1987), allows differentiation of the two nitrogen atoms of the piperazine ring, permitting both the N-oxides and N, N'-dioxide to be obtained.

The above compounds I (tetrahydro or dihydroquinoline and 2,3-dihydroindole compounds), carry a stereocenter at position 2 of the hetero ring and can be obtained as two enantiomers. Resolution of the racemic form of (I) can be carried out by fractional crystallization of the diastereoisomeric salt prepared by salification of (I) with an optically-active acid or by preparative-chiral-column chromatography methods as described in the experimental part.

The enantiomers of (I) can be obtained by stereospecific synthesis starting from the homochiral compounds 8 (Scheme 3). These can be obtained by known methods which include N-derivatization of the esters with chiral compounds, separation by chromatographic column or fractional crystallization or hydrolysis of the diastereomeric-acid mixture followed by fractional crystallization and deprotection (M. Paglialunga et al, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, 596-600, (1976)). Alternatively direct fractional crystallization of the salt of the N-protected acids 8 with optically-active bases can be performed (D. E. Portlock US 4.461.896).

The homochiral compounds 8 (Scheme 3) can also be obtained by enzymatic resolution (S. Katayama et al., *Tetrahedron Asymmetry* 9, 4295-4299, (1998)).

Preparation of the intermediate amines 14, not yet known in the literature, uses synthesis procedures very well-known to those skilled in the art. Piperazine preparation methods comprise the synthesis of a proper aniline through standard reactions and the subsequent cyclization with bis-(2-chloroethyl)amine to afford piperazine following the method of Prelog V. et al., *Collect. Czech. Chem. Comm.* 5, 497-502 (1933)) or its variations (Elworthy T. R., *J. Med. Chem.* 40, 2674-2687 (1997)).

Preparation of the intermediate aryl or heterocyclopiperidines not commercially available can be carried out by known methods which include reaction of aryl or heterocycle organometallic compounds with N-protected piperidones (e.g. carbobenzyloxy or tert-butoxycarbonyl piperidones or ethoxycarbonyl piperidones) to afford compounds 4-aryl or heterocyclopiperidinol which can be dehydrated and reduced or deoxygenated to compounds 14. Alternatively, N-protected piperidones (e.g. carbobenzyloxy and tertbutoxycarbonyl or

ethoxycarbonyl piperidones) can be converted to their silyl enol ethers and reacted, by palladium-catalyzed reactions, with aryl or heterocycle organometallic compounds or aryl or heterocycloboronic acids or esters to afford the ene compounds which are then reduced to compounds 14. The other required cyclic amines 14 can in turn be prepared by known methods.

BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS

Figure 1. Time course of BVC and MP changes in rats after oral administration of vehicle (circles) or 3.0 mg/kg of the racemic compound ((±)1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)piperazine) of Example 1 (squares). Data represent the % changes *versus* basal values at different times from treatment. "n" = number of rats/group. Significance shown as P<... (between treatments: ANOVA of CONTRAST VARIABLES) indicates the difference between the trend observed in the control (vehicle) and treated groups. Asterisks (* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$ and *** = $p < 0.001$) indicate significance between the value observed at the time reported and the baseline value (within treatment).

Figure 2. Time-course of BVC and MP changes in rats after oral administration of vehicle (circles) or 3.0 mg/kg of oxybutynin (squares). Data are expressed as in Figure 1.

EXAMPLES

The following examples illustrate the invention but do not limit it. ^{1}H-NMR spectra were taken at 200 MHz in $CDCl_3$ unless otherwise specified. The main abbreviations used in the examples are as follows: $CHCl_3$ stands for alcohol-free chloroform, THF stands for tetrahydrofuran, Me stands for methyl, Et stands for ethyl, Ph stands for phenyl, Ac stands for acetyl, DMF stands for N,N-dimethylformamide, DIPEA stands for N,N-diisopropylethylamine, TEA stands for triethylamine, NBS stands for N-bromosuccinimide, AIBN stands for azoisobutyronitrile, DMAP stands for 4-dimethylaminopyridine.

Example 1

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

(+)-1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

(-)-1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

a) 2-Chloromethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 1A)

A solution of 0.13 g of 2-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (prepared as described in Nagata R. et al., *J. Med. Chem.* 37, 3956-3968 (1994)), 0.39 g of Ph_3P in 5 ml of $CHCl_3$ and 3 ml of CCl_4 was stirred at 50°C for 6 hours. The mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether – ethyl acetate 97:3) to give 0.09 g (66%) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 1.00-2.00 (b, 1H), 1.65-1.85 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.60-2.95 (m, 2H), 3.45-3.70 (m, 3H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.90-7.10 (m, 2H)

b) 1-(4-Indolyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 1B)

0.13 g of Compound 1A and 0.20 g of 1-(4-indolyl)-piperazine (WO 99/67237) in 1.5 ml of DMF was stirred at 100°C under nitrogen atmosphere for 2 hours. The cooled mixture was poured into 20 ml of water and extracted with ethyl acetate (3 x 5 ml). The organic layer was dried on anhydrous sodium sulphate and evaporated to dryness. The residue was purified by

flash chromatography (petroleum ether – ethyl acetate 7:3) to give 0.08 g (32%) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 1.45-1.75 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.45-3.10 (m, 8H), 3.20-3.60 (m, 6H), 6.50-6.70 (m, 4H), 6.90-7.05 (m, 2H), 7.05-7.20 (m, 3H), 8.25 (bs, 1H)

c) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

A mixture of 0.07 g of Compound 1B, 0.05 ml of DIPEA, 0.04 ml of cyclohexanecarbonyl chloride and 1.5 ml of toluene was stirred at 20 to 25°C under nitrogen atmosphere for 1 hour. The solution was washed with a 5% aqueous solution of sodium bicarbonate (3 x 3 ml) and 3 ml of water. The organic layer, dried on anhydrous sodium sulphate, was evaporated to dryness and the residue purified by flash chromatography (dichloromethane - methanol 95:5) to give 0.03 g (33%) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-2.05 (m, 12H), 2.05-2.25 (m, 1H), 2.25-2.85 (m, 8H), 3.10-3.35 (m, 4H), 5.00-5.25 (m, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.20 (bs, 1H)

Alternatively, the compound of Example 1 can be prepared by the following procedure:

d) 1-(4-Indolyl)-4-(quinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 1C)

A mixture of 2-chloromethylquinoline (2.56 g), DIPEA (4.16 ml) and 1-(4-indolyl)-piperazine (2.65 g) in DMF (4 ml) was heated at 120-130°C for 3-4 hours. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with water (50-60 ml); the liquids were decanted and extracted with diethyl ether (3 x 40 ml), washed with water, dried on sodium sulphate and filtered; the solid residue was dissolved in dichloromethane, washed with water, dried on sodium sulphate and filtered.

The combined organic layers were evaporated to dryness at reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography eluting with ethyl acetate-petroleum ether 75:25 to give 2.87 g (70%) of the desired compound as a solid.

^{1}H-NMR (δ): 2.65-2.96 (m, 4H), 3.28-3.42 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 6.51-6.66 (m, 2H), 6.98-7.18 (m, 3H), 7.48-7.61 (m, 1H), 7.61-7.89 (m, 3H), 8.07-8.28 (m, 3H)

e) 1-(4-Indolyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 1B)

A mixture of Compound 1C (2.87 g), PtO_2 (101 mg) and acetic acid (50 ml) was hydrogenated at a hydrogen pressure of 15 psi (103455 pascals) in a Parr apparatus at room temperature. The catalyst was separated by filtration and washed with methanol. The solvent was evaporated at reduced pressure, the residue was taken up with dichloromethane (20 ml) and alkalinised with 1N sodium hydroxide (pH > 8). The aqueous extract was extracted twice with dichloromethane and the combined organic layers were dried on sodium sulphate, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography eluting with dichloromethane - methanol 97:3 to give 2.22 g (76.5%) of the title compound.

f) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

Cyclohexanecarbonyl chloride (1.03 ml) was added to a solution of Compound 1B (2.22 g), TEA (1.33 ml) in dichloromethane (30 ml) cooled to 0°C, under nitrogen atmosphere. After 2-3 hours of stirring at room temperature, the resulting mixture was washed with 1N sodium hydroxide (pH > 8) and the organic phase was dried on sodium sulphate, filtered and evaporated *in vacuo*.

The crude was purified by flash chromatography eluting with toluene-acetone 8:2 affording 2.41 g (81 %) of the title compound as a pale yellow powder. Crystallisation from MeCN afforded the title compound as a white solid. M.p. 180-181°C.

Alternatively the crude compound was purified directly by crystallisation from MeCN affording the pure title compound.

Alternatively Compound 1B can be prepared by the synthetic procedure described below:

g) 1-(4-Indolyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylcarbonyl)-piperazine (Compound 1D)

TEA (0.48 ml) and diethyl cyanophosphonate (0.53 ml) were added to a stirred solution of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid (0.594 g) and 1-(4-indolyl)-piperazine (0.675 g) in DMF (24 ml) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. It was diluted with H_2O (300 ml) and the white precipitate which formed was filtered and dried on sodium sulphate by dissolving in CH_2Cl_2, and the solution was evaporated to

dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 1:1 to give 0.7 g (58%) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 1.60-1.90 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.70-3.00 (m, 2H), 3.20-3.35 (m, 4H), 3.65-4.10 (m, 4H), 4.40 (dd, 1H), 4.50 (s, 1H), 6.51-6.75 (m, 4H), 6.95-7.30 (m, 5H), 8.25 (s,1H)

h) 1-(4-Indolyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 1B)

10M Borane-dimethylsulphide (0.21 ml) was added to a stirred solution of Compound 1D (0.25 g) in THF (5 ml) at 0°C. The solution was refluxed for 1 hour, cooled at room temperature and diluted with a saturated solution of ammonium chloride. The resulting solution was extracted with CH_2Cl_2 (20 ml), dried on sodium sulphate and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 1:1 to give 0.12 g (49%) of the title compound.

(+)-1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

and

(-)-1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

The racemic compound of Example 1 was subjected to chiral-column chromatography (Chiralpack AD 0.46 x 25 cm; eluent 0.1 % diethylamine in ethanol; flow 65 ml/min; λ = 235 nM affording the two enantiomers:

Ex. (+)-1 α_D: + 142° (c = 0.5, $CHCl_3$)

Ex. (-)-1 α_D: - 147° (c = 0.57, $CHCl_3$)

The compound of Example (+)-1 was converted into the corresponding monomethanesulphonate salt by conventional methods and, after crystallisation from i-propanol and mixtures of i-propanol-water 4:1, 1:1 and 1:4, showed a DSC melting peak of 143°C.

Similarly, after crystallisation from mixtures of ethanol-water 4:1, 1:1 and 1:4, it showed a DSC melting peak of 151°C.

Example 2

35

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine

a) 2-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinylmethyl]-quinoline (Compound 2A)

The title compound was prepared as described for Compound 1C substituting 1-(4-indolyl)-piperazine with 1-(2-methoxyphenyl)-piperazine. Purification was carried out by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 4:6 to give the title compound (63.6%).

^{1}H-NMR (δ): 2.69-2.86 (m, 4H), 2.98-3.27 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.797.04 (m, 4H), 7.49-7.58 (m, 1H), 7.63-7.79 (m, 3H), 8.03-8.21 (m, 2H)

b) 1-(1,2,3,4-Tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine (Compound 2B)

Compound 2B was obtained in the same way as described for Compound 1B (step e) but starting from Compound 2A instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with dichloromethane-methanol 97:3 to give the title compound (57%).

^{1}H-NMR (δ): 1.48-1.67 (m, 1H), 1.80-1.99 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.51-2.67 (m, 4H), 2.72-2.98 (m, 4H), 3.02-3.27 (m, 4H), 3.37-3.59 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 4.56-4.77 (b, 1H), 6.48 6.67 (m, 2H), 6.83-7.08 (m, 6H)

c) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised by the alternative acylation procedure (step f) described for the compound of Example 1 starting from Compound 2B instead of Compound 1B. The crude was purified twice by flash chromatography eluting with dichloromethane-methanol 95:5 and then with toluene-acetone 85:15 affording the title compound (69 %). M.p. 45.5°C (dec.).

^{1}H-NMR (δ): 0.86-2.00 (m, 11H), 2.02-2.21 (m, 1H), 2.25-2.81 (m, 9H), 2.92-3.16 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.99-5.21 (m, 1H), 6.81-8.04 (m, 4H), 7.087.29 (m, 4H)

Example 3

1-[2-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-yl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine

a) 1-[2-(1,2,3,4-Tetrahydroquinoline-2-yl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine (Compound 3A)

Compound 3A was obtained in the manner described for Compound 1B (step e) but starting from 1-[2-(2-quinolineyl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine (US 3,983,121) instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with dichloromethane-methanol 93:7 to give 0.115 g (43 %) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 1.54-2.03 (m, 4H), 2.51-2.72 (m, 4H), 2.73-2.97 (m, 4H), 3.01-3.40 (m, 4H), 3.31-3.49 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 6.47 (d, 1H), 6.51-6.62 (m, 1H), 6.81-7.09 (m, 6H)

b) 1-[2-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-yl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure (step f) described for the compound of Example 1 starting from Compound 3A instead of Compound 1B. The crude was purified twice by flash chromatography eluting first with dichloromethane-methanol 94:6, then with ethyl acetate-2N methanolic ammonia 98:2, affording 0.13 g of the title compound as a solid containing cyclohexanecarboxylic acid as the main impurity. This solid was dissolved in dichloromethane (5 ml) and washed with 1N sodium hydroxide (2 x 3 ml). The organic part was dried on sodium sulphate, filtered and evaporated at reduced pressure to give 0.091 g (62%) of the designated compound.

^{1}H-NMR (δ): 0.89-2.00 (m, 13H), 2.23-2.81 (m, 10H), 2.94-3.15 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.78-5.04 (m, 1H), 6.76-7.28 (m, 8H)

Example 4

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine

a) 2-[4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-1-piperazinylmethyl]quinoline (Compound 4A)

Compound 4A was obtained in the manner described for Compound 1C (procedure d) but using 1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxyphenyl)]-piperazine instead of 1-(4-indolyl)-piperazine. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 55:45 to give the title compound (88%).

^{1}H-NMR (δ):2.60-2.83 (m, 4H), 3.06-3.27 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 4.40 (q, 4H), 6.887.09 (m, 4H), 7.46-7.62 (m, 1H), 7.66-7.85 (m, 3H), 8.03-8.21 (m, 2H)

b) 1-(1,2,3,4-Tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine (Compound 4B)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (procedure e) starting from Compound 4A instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with dichloromethane-methanol 97:3 to give the title compound (61%).

^{1}H-NMR (δ): 1.45-1.71 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 1H), 2.40-2.64 (m, 4H), 2.69-2.91 (m, 4H), 3.04-3.26 (m, 4H), 3.37-3.57 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.564.76 (br, 1H), 6.48-6.67 (m, 2H), 6.85-7.09 (m, 6H)

c) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 4B instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 7:3 to give the title compound (89%). M.p. 46°C (dec.).

^{1}H-NMR (δ): 0.81-1.99 (m, 12H), 2.01-2.19 (m, 1H), 2.24-2.78 (m, 8H), 2.92-3.13 (m, 4H), 4.39 (q, 2H), 4.99-5.20 (m, 1H), 6.84-7.28 (m, 8H)

Example 5

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine

a) 2-Bromomethyl-6-fluoroquinoline (Compound 5A)

A mixture of 6-fluoro-2-methylquinoline (3 g), NBS (1.65 g), AIBN (25 mg) and CCl_4 (10 ml) was refluxed for 5 hours, then additional NBS (0.825 g) was added and the mixture was refluxed for 5 hours. After cooling at room temperature, the solid was separated by filtration

and the filtrate evaporated at reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 85:15 to give, as a first eluted product, 0.71 g (17%) of the title compound and 2.13 g of starting material.

^{1}H-NMR (δ): 4.71 (s, 2H), 7.36-7.65 (m, 3H), 8.00-8.19 (m, 2H)

b) 6-Fluoro-2-{4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-1-piperazinylmethyl}-quinoline (Compound 5B)

Compound 5B was obtained in the manner described for Compound 1C (procedure d) but using 1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine instead of 1-(4-indolyl)-piperazine and Compound 5A instead of 2-chloromethylquinoline. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 6:4 to give the title compound (80%).

^{1}H-NMR (δ): 2.67-2.86 (m, 4H), 3.05-3.26 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 4.41 (q, 4H), 6.88-7.09 (m, 4H), 7.37-7.56 (m, 2H), 7.71 (d, 3H), 7.99-8.18 (m, 2H)

c) 1-(6-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine (Compound 5C)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (procedure e) starting from Compound 5B instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 8:2 to give the title compound (57%).

^{1}H-NMR (δ): 1.42-1.80 (m, 1H), 1.80-1.99 (m, 1H), 2.39-2.61 (m, 4H), 2.63-2.94 (m, 4H), 3.02-3.26 (m, 4H), 3.31-3.52 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.41-4.68 (br, 1H), 6.37-6.54 (m, 1H), 6.61-6.79 (m, 2H), 6.88-7.11 (m, 6H)

d) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 5C instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 7:3 affording the title compound (92%). M.p. 51°C

^{1}H-NMR (δ): 0.80-1.99 (m, 11H), 2.00-2.17 (m, 1H), 2.21-2.77 (m, 9H), 2.91-3.12 (m, 4H), 4.40 (q, 2H), 4.98-5.22 (m, 1H), 6.83-7.16 (m, 8H)

Example 6

1-[1-(2-Ethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 4B instead of Compound 1B and using 2-ethylbutanoyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 75:25 affording the title compound (93%).

^{1}H-NMR (δ): 0.61 and 1.05 (2t, 6H), 1.21-1.67 (m, 5H),1.74-1.93 (m, 1H), 2.00-2.19 (m, 1H), 2.23-2.84 (m, 8H), 2.92-3.24 (m, 4H), 4.41 (m, 2H), 5.08-5.29 (m , 1H), 6.87-7.29 (m, 8H)

Example 7

1-[1-(3-Methoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 4B instead of Compound 1B and using 3-methoxypropionyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 4:6 affording the title compound (56.5%).

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.55 (m , 1H), 2.04-2.21 (m, 1H), 2.31-2.95 (m, 10H), 2.97-3.16 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 4.41 (q, 2H), 5.06-5.21 (m , 1H), 6.88-7.08 (m, 4H), 7.00-7.18 (m, 4H)

Example 8

1-[1-(3-Benzyloxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 4B instead of Compound 1B and using 3-benzyloxypropionyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride. The crude was purified by flash chromatography eluting with toluene-acetone 7.5:21.5 affording the title compound (48%).

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.60 (m, 1H), 2.05-2.21 (m, 1H), 2.25-2.75 (m, 9H), 2.80-3.16 (m, 5H), 3.70-3.90 (m, 2H), 4.41 (q, 2H), 4.50 (s , 2H), 5.00-5.21 (m, 1H), 6.82-7.08 (m, 4H), 7.10 7.40 (m, 4H)

Example 9

1-[1-(3-Benzyloxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) using 3-benzyloxypropionyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride. The crude was purified by flash chromatography eluting with toluene-acetone 7.5:2.5 to give the title compound (58%).

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.65 (m , 1H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.32-3.00 (m, 10H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.72-3.92 (m, 2H), 4.50 (s, 2H),. 5.05-5.25 (m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 7.007.40 (m, 12H), 8.15 (s, 1H)

Example 10

1-[1-(3-Hydroxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine

10% Pd-C (0.05 mg) and ammonium formate (0.16 g) was added to a solution of the compound of Example 8 (0.202 g) in MeOH (8 ml). The reaction mixture was refluxed for 6 hours under nitrogen atmosphere. Additional 0.2 g of ammonium formate and 0.1 g of 10% Pd-C was added. The mixture was refluxed for 4 more hours. The catalyst was filtered and evaporation *in vacuo* was carried out. The crude was purified by flash chromatography eluting with $CHCl_3$-MeOH 97:3 to obtain the title compound (48%).

41

^{1}H-NMR (δ): 1.30-2.00 (m, 2H), 2.04-2.21 (m, 1H), 2.25-2.80 (m, 9H), 2.80-3.00 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 4H), 3.75-4.00 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 5.05-5.31 (m, 1H), 6.82-7.08 (m, 4H), 7.10-7.35 (m, 4H)

Example 11

1-[1-(3-Methoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) using 3-methoxypropionyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 3:7 to give the title compound (44%). M.p. 62.8-66°C.

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.65 (m , 1H), 2.10 -2.25 (m, 1H), 2.30-2.95 (m, 10H), 3.12-3.25 (m, 4H), 3.32 (s, 1H), 3.70 (t, 2H), 5.00-5.25 (m, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 12H), 8.15 (s, 1H)

Example 12

1-[1-(3-Isopropoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) using 3-isopropoxypropionyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 1:1 to give the title compound (20%).

^{1}H-NMR (δ): 1.12 (d, 6H), 1.41-1.65 (m , 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.30-3.00 (m, 10H), 3.12-3.25 (m, 4H), 3.55 (septet, 1H), 3.65-3.90 (m, 1H), 5.00-5.25 (m, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 7.00-7.35 (m, 12H), 8.15 (s, 1H)

Example 13

1-[1-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

42

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) using acetyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride and $CHCl_3$ instead of dichloromethane. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate-2.5N methanolic ammonia 3:7:0.1 to give the title compound (53%). M.p. 187-189°C.

^{1}H-NMR (δ): 1.50-1.70 (m, 1H), 2.05-2.29 (m, 4H), 2.31-2.85 (m, 8H), 3.10-3.32 (m, 4H), 4.98-5.21 (m, 1H), 6.48-6.65 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.15, s, 1H

Example 14

1-[1-(4-Morpholinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) using 4-morpholinocarbonyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride and toluene instead of dichloromethane, and refluxing for 2.5 hours. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate-2.5N methanolic ammonia 8:2:0.01 to give the title compound (26%). M.p. 195-205°C.

^{1}H-NMR (δ): 1.90-2.21 (m, 2H), 2.35 (d, 1H), 2.55-2.90 (m, 7H), 3.12-3.42 (m, 8H), 3.48 3.75 (m, 4H), 4.38-4.50 (m, 1H), 6.48-6.60 (m, 2H), 6.85-7.20 (m, 7H), 8.15 (s, 1H)

Example 15

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-methyl-4-indolyl)-piperazine

The compound of example 1 (0.456 g) was added to a suspension of 50% NaH (0.130 g) in DMF (20 ml), and stirred for 20 minutes at room temperature and then 1 hour at 55°C. Methyl iodide (0.185 ml) was added dropwise, stirred for 4 hours at room temperature, and poured into H_2O. The precipitate was filtered, dissolved in Et_2O, washed with H_2O, dried on sodium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography

eluting with CH_2Cl_2-MeOH 9.7:0.3 to give 0.077 g of the title compound (16%). M.p. 66-70°C.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-2.05 (m, 11H), 2.06-2.25 (m, 1H), 2.25-2.85 (m, 8H), 3.10-3.35 (m, 4H), 5.00-5.25 (m, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.20 (b, 1H).

Example 16

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

a) 2-Bromomethyl-6-methoxyquinoline (Compound 16A)

Compound 16A was obtained in the manner described for Compound 5A (procedure a) but using 6-methoxy-2-methylquinoline instead of 6-fluoro-2-methylquinoline. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 85:15 to give, as a first eluted product, 0.45 g (30%) of the title compound, followed by 0.39 g of starting material.

^{1}H-NMR (δ): 3.93 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 7.09 (d 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.09 (d, 1H).

b) 6-Methoxy-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinylmethyl]-quinoline (Compound 16B)

Compound 16B was obtained in the manner described for Compound 1C (procedure d) but using Compound 16A instead of 2-chloromethylquinoline. The crude was purified by flash chromatography eluting with dichloromethane-methanol 95:5 to give the title compound (80%).

^{1}H-NMR (δ): 2.73-2.91 (m, 4H), 3.21-3.42 (m, 4H), 3.86-4.02 (m, 5H), 6.49-6.67 (m, 2H), 7.00-7.21 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.91-8.10 (m, 2H), 8.12-8.33 (br, 1H).

c) 1-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 16C)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (procedure e) starting from Compound 16B instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with dichloromethane-methanol 97:3 to give the title compound (48%).

^{1}H-NMR (δ): 1.47-1.72 (m, 1H), 1.81-2.01 (m, 1H), 2.36-2.53 (m, 2H), 2.54-2.74 (m, 2H), 2.75-2.98 (m, 4H), 3.18-3.57 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 4.71-4.83 (sa, 1H), 6.47-6.63 (m, 5H), 7.02-7.18 (m, 3H), 8.11-8.26 (br, 1H)

d) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 16C instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with dichloromethane-methanol 97:3 to give the title compound (89%). M.p. 90-93°C.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.00 (m, 11H), 2.01-2.21 (m, 1H), 2.22-2.84 (m, 9H), 3.11-3.34 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 5.01-5.23 (m, 1H), 6.46-6.64 (m, 2H), 6.706.83 (m, 2H), 6.95-7.19 (m, 4H), 8.07-8.22 (b, 1H).

Example 17

1-[1-(3-Hydroxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was prepared following the procedure described for the compound of Example 10, but using the compound of Example 9 instead of the compound of Example 8. The crude was purified by flash chromatography eluting with $CHCl_3$-MeOH 97:3 to give the title compound (63%). M.p. 58-61°C.

^{1}H-NMR (δ): 1.30-2.30 (br, 1H), 1.41-1.60 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 1H), 2.30-2.99 (m, 10H), 3.11-3.31 (m, 4H), 3.72-3.93 (m, 2H), 5.05-5.28 (m, 1H), 6.506.67 (m, 2H), 7.01-7.28 (m, 7H), 8.01-8.25 (br, 1H)

Example 18

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

a) 6-Fluoro-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinylmethyl]quinoline (Compound 18A)

Compound 18A was obtained in the same way as described for Compound 1C (procedure d) but using Compound 5A instead of 2-chloromethylquinoline. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 1:1 to give the title compound (63%).

^{1}H-NMR (δ): 2.65-2.91 (m, 4H), 3.12-3.41 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 6.49-6.62 (m, 2H), 7.00-7.21 (m, 3H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.65-7.80 (m, 1H), 7.93-8.12 (m, 2H), 8.15-8.30 (br, 1H)

b) 1-(6-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 18B)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (procedure e) starting from Compound 18A instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 6:4 to give the title compound (59%).

^{1}H-NMR (δ): 1.45-1.68 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 1H), 2.43 (d, 2H), 2.51-2.69 (m, 2H), 2.81-3.01 (m, 4H), 3.12-3.33 (m, 4H), 3.34-3.51 (m, 1H), 4.20-5.00 (br, 1H), 6.40-6.73 (m, 5H), 7.00-7.19 (m, 3H), 8.07-8.27 (br, 1H)

c) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 18B instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 6:4 to give the title compound (49%). M.p. 82-84°C.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-1.93 (m, 11H), 1.95-2.20 (m, 1H), 2.28-2.83 (m, 9H), 3.07-3.30 (m, 4H), 5.02-5.23 (m, 1H), 6.42-6.70 (m, 2H), 6.81-7.28 (m, 6H), 8.04-8.22 (br, 1H)

Example 19

1-(1-Dimethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) using N,N-dimethylaminocarbonyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride and toluene instead of dichloromethane, and refluxing for 2

hours. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate-2.5 N methanolic ammonia 8:2:0.01 to give the title compound (39 %). M.p. 190-227°C.

^{1}H-NMR (δ): 1.88-2.10 (m, 1H), 2.11-2.27 (m, 1H), 2.28-2.50 (m, 1H), 2.60-2.95 (m, 13H), 3.10-3.48 (m, 4H), 4.32-4.50 (s, 1H), 6.50-6.65 (m, 2H), 6.75-6.98 (m, 2H), 7.00-7.22 (m, 5H), 8.20 (bs, 1H).

Example 20

1-(1-Ethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

A solution of Compound 1B (0.35 g) and ethyl isocyanate (0.16 ml) in DMF (2 ml) was stirred at 100°C for 2 h. Afterwards, the reaction mixture was poured into H_2O and extracted with EtOAc (2x30 ml). The combined extracts were washed with H_2O, dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness in vacuo. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate-2.5 N methanolic ammonia 8:2:0.01 to give 0.22 g of the title compound (49.8 %). M.p. 109-112°C.

^{1}H-NMR (δ): 1.18 (t, 3H), 1.58-1.78 (m, 1H), 2.11-2.34 (m, 1H), 2.36 (dd, 1H), 2.58-2.98 (m, 7H), 3.10-3.42 (m, 4H), 4.45-4.65 (s, 1H), 6.47-6.65 (m, 2H), 6.95-7.25 (m, 7H), 7.39 (d, 1H), 8.25 (bs, 1H)

Example 21

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine

a) <u>1-(1-Isoquinolinyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylcarbonyl)-piperazine (Compound 21A)</u>

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1D (step g) but using 1-(1-isoquinolinyl)-piperazine (WO 00/40554) instead of 1-(4-indolyl)-piperazine. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 1:1 to give of the title compound (75.6 %)

^{1}H-NMR (δ): 1.61-1.89 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.78-2.96 (m, 2H), 3.35-3.54 (m, 4H), 3.71-4.10 (m, 4H), 4.29 (dd, 1H), 4.41-4.68 (br, 1H), 6.59-6.76 (m, 2H), 6.95-7.13 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.50-7.71 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.04-8.23 (m, 2H).

b) 1-(1-Isoquinolinyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 21B)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1B (step h), but using Compound 21A instead of Compound ID. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 5.5:4.5 to give 0.12 g (73.6 %) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.80 (m, 1H), 1.81-1.99 (m, 1H), 2.50 (d, 2H), 2.58-2.76 (m, 2H), 2.78-3.01 (m, 4H), 3.39-3.58 (m, 4H), 4.59-4.90 (br, 1H), 6.48-6.67 (m, 2H), 6.87-7.08 (m, 2H), 7.16-7.31 (m, 1H), 7.47-7.66 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.04-8.22 (m, 2H).

c) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 21B instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 6:4 to give the title compound (88 %). M.p. (63.9) 70.4-72°C.

^{1}H-NMR (δ): 0.86-2.01 (m, 11H), 2.10-2.31 (m, 1H), 2.33-2.87 (m, 9H), 3.12-3.56 (m, 4H), 4.94-5.29 (m, 1H), 7.08-7.27 (m, 5H), 7.41-7.67 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 8.00-8.19 (m, 2H).

Example 22

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperidine

a) 2-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperidinylmethyl]-quinoline (Compound 22A)

The title compound was prepared as described for Compound 1C substituting 1-(4-indolyl)-piperazine with 1-(2-methoxyphenyl)-piperidine. Purification was carried out by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 6:4 to give the title compound (53 %). Oil.

^{1}H-NMR (δ): 1.70-1.90 (m, 4H), 2.18-2.35 (m, 2H), 2.85-3.10 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.90 (s,

2H), 6.78-7.00 (m, 2H), 7.08-7.30 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.60-7.85 (m, 3H), 8.10 (t, 1H).

b) 1-(1,2,3,4-Tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperidine (Compound 22B)

Compound 22B was obtained in the same way as described for Compound 1B (step e) but starting from Compound 22A instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2 – 2.5 N NH_3 in MeOH 100:1 to 100:2 affording the title compound (50.3 %). Oil.

^{1}H-NMR (δ): 1.40-2.20 (m, 6H), 2.20-3.20 (m, 9H), 3.30-3.60 (m, 1H), 3.90-4.50 (br, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6.80-7.05 (m, 4H), 7.05-7.30 (m, 2H).

c) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperidine

The title compound was synthesised by the alternative acylation procedure (step f) described for the compound of Example 1 starting from Compound 22B instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with dichloromethane-methanol 95:5 and then with CH_2Cl_2 – 2.5 N NH_3 in MeOH 100:2 to 100:3 affording the title compound (72 %). Oil.

^{1}H-NMR (δ): 1.40-2.20 (m, 16H), 2.20-3.30 (m, 10H), 3.80 (s, 3H), 4.85-5.25 (br, 2H), 6.75-7.00 (m, 2H), 7.00-7.35 (m, 6H).

Example 23

1-(7-Benzofuranyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

a) 1-(7-Benzofuranyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylcarbonyl)-piperazine (Compound 23A)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1D (step g) but using 1-(7-benzofuranyl)-piperazine instead of 1-(4-indolyl)-piperazine. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 55:45 to give the title compound (69 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.60-1.86 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.74-3.01 (m, 2H), 3.26-3.45 (m, 4H), 3.62-4.08 (m, 4H), 4.27 (d, 1H), 4.39-4.46 (br, 1H), 6.62-6.81 (m, 2H), 6.86-7.05 (m, 2H), 7.11-7.32 (m, 2H), 7.62 (d, 1H).

b) 1-(7-Benzofuranyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 23B)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1B (step h), but using Compound 23A instead of Compound 1D. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 8:2 to give the title compound (62%).

^{1}H-NMR (δ): 1.49-1.71 (m, 1H), 1.79-1.98 (m, 1H), 2.50 (d, 2H), 2.57-2.76 (m, 2H), 2.77-2.98 (m, 4H), 4.40-4.99 (br, 1H), 6.48-6.66 (m, 2H), 6.72-6.85 (m, 2H), 6.91-7.08 (m, 2H), 7.09-7.29 (m, 2H), 7.62 (s, 1H).

c) 1-(7-Benzofuranyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 23B instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 6:4 to give the title compound (61.5%). M.p. 99.9-104°C.

^{1}H-NMR (δ): 0.83-1.99 (m, 11H), 2.02-2.21 (m, 1H), 2.29-2.85 (m, 9H), 3.19-3.89 (m, 4H), 5.03-5.23 (m, 1H), 6.64-6.85 (m, 2H), 7.06-7.27 (m, 6H), 6.72-6.85 (m, 2H), 7.59 (d, 1H).

Example 24A

1-(2-Ethylbutanoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) starting from Compound 1B but using 2-ethylbutanoyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride. Purification (flash chromatography): petroleum ether – EtOAc 6:4. Yield: 88%. M.p. 145-148°C.

^{1}H-NMR (δ): 0.61 (t, 3H), 1.05 (t, 3H), 1.20-1.70 (m, 4H), 1.71-1.98 (m, 1H), 2.032.25 (m, 1H), 2.30-2.90 (m, 9H), 3.10-3.32 (m, 4H), 5.18-5.35 (m, 1H), 6.48-6.63 (m, 2H), 7.00-7.32 (m, 7H), 8.12 (s,1H).

The following compounds were synthesised following the above acylation procedure starting from Compound 1B but using the appropriate acyl or aroyl chloride instead of 2-ethylbutanoyl chloride. Flash chromatography purification with the given eluting mixtures afforded the title compounds.

Example 24A1

1-(1-Cyclohex-3-enylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

From 1-cyclohex-3-enecarbonyl chloride. Purification: petroleum ether – EtOAc- 2.5 N NH_3 in MeOH 6:4:0.15. Yield: 40%. M.p. 156-160°C.

^{1}H-NMR (δ): 1.32-2.83 (m, 14H), 2.85-3.10 (m, 1H), 5.00-525 (m, 1H), 5.48-5.65 (m, 1H), 5.66-5.81 (m, 1H), 6.48-6.61 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.14 (s, 1H).

Example 24A2

1-(1-Cycloheptanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

From 1- cycloheptanecarbonyl chloride. Purification: petroleum ether – EtOAc- 2.5 N NH_3 in MeOH 7:3:0.1. Yield: 30%. M.p. 167-173°C.

^{1}H-NMR (δ): 1.02-2.04 (m, 13H), 2.03-2.22 (m, 1H), 2.30-2.80 (m, 8H), 2.81-2.98 (m, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 4.95-5.22 (m, 1H), 6.48-6.61 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.14 (s, 1H).

Example 24A3

1-(1-Cyclopentanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

From 1- cyclopentanecarbonyl chloride. Purification: petroleum ether – EtOAc- 2.5 N NH_3 in MeOH 6:4:0.2. Yield: 82 %. M.p. 150-153°C.

^{1}H-NMR (δ): 1.30-2.25 (m, 10H), 2.32-2.82 (m, 8H), 2.96-3.32 (m, 5H), 3.11-3.22 (m, 1H), 4.98-5.22 (m, 1H), 6.45-6.61 (m, 2H), 7.00-7.27 (m, 7H), 8.14 (s, 1H).

Example 24A4

1-(1-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

From benzoyl chloride. Purification: petroleum ether – EtOAc- 2.5 N methanolic ammonia 6:4:0.2. Yield: 91 %. Oil

^{1}H-NMR (δ): 1.78-1.98 (m, 1H), 2.30 (dd, 1H), 2.34-2.55 (m, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.69-2.88 (m, 4H), 3.12-3.38 (m, 4H), 4.98-5.14 (m, 1H), 6.50-6.73 (m, 3H), 6.80-6.97 (m, 1H), 7.00 7.37 (m, 10H), 8.14 (s, 1H).

Example 24A5

1-(4-Indolyl)-4-(1-pentanoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From pentanoyl chloride. Purification: petroleum ether-ethyl acetate-2N NH_3 in MeOH 6:4:0.1. Yield: 80 %.

^{1}H-NMR (δ): 1.85 (s, 3H), 1.12-1.40 (m, 2H), 1.42-1.72 (m, 3H), 2.16 (dd, 1H), 2.27-2.82 (m, 10H), 3.10-3.22 (m, 4H), 4.98-5.20 (m, 1H), 6.48-6.60 (m, 2H), 6.80-6.97 (m, 1H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.14 (s, 1H).

Example 25

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

a) 2-Methyl-6-trifluoromethylquinoline (Compound 25A)

A mixture of 4-trifluoromethylaniline (3 g), chloranil (4.6 g), 37% HCl (4.77 ml) and n-BuOH (4.77 ml) was heated to reflux; then crotonaldehyde (1.89 ml) in n-BuOH (1.88 ml) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at reflux for 40 min. After cooling to r.t., it was diluted with H_2O and extracted with Et_2O (2x30 ml). The aqueous layer was alkalinized with 37% NaOH (pH >9) cooling with an ice bath, extracted with Et_2O (3x60

ml), dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness in vacuo. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 1:1 to give 3.8 g (72 %) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 2.73 (s, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.02-8.21 (m, 3H).

b) 2-Bromomethyl-6-trifluoromethylquinoline (Compound 25B)

Compound 26B was obtained in the manner described for Compound 5A (procedure a) but using 2-methyl-6-trifluoromethylquinoline (Compound 25A) instead of 6-fluoro-2-methylquinoline. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 8:2 to give, as a first eluted product, the title compound (44%), followed by a partial recovery of unreacted starting material.

^{1}H-NMR (δ): 4.71 (s, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.12-8.21 (m, 3H).

c) 6-Trifluoromethyl-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinylmethyl]-quinoline (Compound 25C)

Compound 25C was obtained in the manner described for Compound 1C (procedure d) but using Compound 25B instead of 2-chloromethylquinoline. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 55:45 to give the title compound (44%).

^{1}H-NMR (δ):2.78-2.92 (m, 4H), 3.18-3.37 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 6.49-6.68 (m, 2H), 7.03-7.22 (m, 3H), 7.26-7.97 (m, 2H), 8.08-8.27 (m, 4H).

d) 1-(6-Trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 25D)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (procedure e) starting from Compound 25C instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 7:3 to give the title compound (46%).

^{1}H-NMR (δ): 1.43-1.66 (m, 1H), 1.84-2.01(m, 1H), 2.43-2.71 (m, 4H), 2.80-3.01 (m, 4H), 3.20-3.41 (m, 4H), 3.45-3.54 (m, 1H), 5.10 (bs, 3H), 6.48-6.68 (m, 3H), 7.06-7.24 (m, 5H), 8.19 (s, 1H).

e) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 26D instead of

Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 6:4 to give the title compound (59 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.00-1.99 (m, 11H), 2.11-2.28 (m, 1H), 2.30-2.51 (m, 2H), 2.61-2.83 (m, 7H), 3.11-3.30 (m, 4H), 4.96-5.17 (m, 1H), 6.45-6.63 (m, 2H), 7.00-7.19 (m, 3H), 7.21-7.38 (m, 1H), 7.41-7.59 (m, 2H), 8.17 (bs, 1H).

Example 26

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-trifluoromethoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

a) 2-Methyl-6-trifluoromethoxyquinoline (Compound 26A)

The title compound was prepared according to the procedure for compound 25A but using 4-trifluoromethoxyaniline instead of 4-trifluoromethylaniline. The crude was purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2 to give compound 26A (42 %).

b) 2-Bromomethyl-6-trifluoromethoxyquinoline (Compound 26B)

Compound 26B was obtained in the manner described for Compound 5A (procedure a) but using compound 2-methyl-6-trifluoromethoxyquinoline (Compound 26A) instead of 6-fluoro-2-methylquinoline. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - CH_2Cl_2 7:3 to afford the title compound (44%) accompanied by a small amount of 2,2-dibromomethyl-6-trifluoromethoxyquinoline.

^{1}H-NMR (δ): 4.70 (s, 2H), 7.50-7.70 (m, 3H), 8.05-8.25 (m, 2H).

c) 6-Trifluoromethoxy-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinylmethyl]-quinoline (Compound 26C)

Compound 26C was obtained in the same way as described for Compound 1C (procedure d) but using Compound 26B instead of 2-chloromethylquinoline. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 6:4 to 5:5 to give the title compound (44%).

^{1}H-NMR (δ): 2.70-2.93 (m, 4H), 3.20-3.45 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 6.50-6.65 (m, 2H), 7.00-7.20 (m, 3H), 7.45-7.70 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.05-8.30 (m, 3H).

d) 1-(6-Trifluoromethoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 26 D)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (procedure e) starting from Compound 26C instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 6:4 to give the title compound (29 %).
^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.70 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.40-2.52 (m, 2H), 2.52-2.72 (m, 2H), 2.72-3.00 (m, 4H), 3.15-3.38 (m, 4H), 3.38-3.55 (m, 1H), 4.78 (b, 1H), 6.40-6.65 (m, 3H), 6.75-6.80 (m, 2H), 7.05-7.25 (m, 3H), 8.15 (b, 1H).

e) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-trifluoromethoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 26D instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 6:4 to give the title compound (50 %).
^{1}H-NMR (δ): 1.70-2.02 (m, 11H), 2.02-2.25 (m, 1H), 2.25-2.50 (m, 2H), 2.50-2.85 (m, 7H), 3.05-3.35 (m, 4H), 6.45-6.65 (m, 2H), 7.00-7.25 (m, 6H), 7.00-7.25 (m, 6H), 8.15 (bs, 1H).

Example 27

1-[1-(3-Benzylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

a) 1-(1-Acryloyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 27A)

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but using acryloyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride and carrying out the reaction at –10°C. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate - 2.5 N methanolic ammonia 5:5:0.2 to give the title compound (62%) as a yellow solid. M.p. 147-8 °C.
^{1}H-NMR (δ): 1.60-1.82 (m, 1H), 2.25 (dd, 1H), 2.32-2.89 (m, 9H), 3.08-3.33 (m, 4H), 5.01-5.22 (m, 1H), 5.65 (d, 1H), 6.40-6.63 (m, 4H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.15 (s, 1H).

b) 1-[1-(3-Benzylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

A mixture of Compound 27A (0.52 g) and benzylamine (0.71 ml) was stirred at 110°C for 1h. After cooling to 20-25°C, the reaction mixture was diluted with H_2O. The pasty which formed was precipitated, extracted with EtOAc (20 ml), washed with H_2O, dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography eluting with ethyl acetate - 2.5 N methanolic ammonia 95:5 to give the title compound (91%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR (δ): 1.38-1.65 (m, 1H), 2.08-2.25 (m, 2H), 2.31-2.81 (m, 10H), 2.82-2.98 (m, 24H), 3.10-3.32 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 4.95-5.27 (br, 1H), 6.48-6.62 (m, 2H), 7.00-7.40 (m, 12H).

Example 28

1-(3-Aminopropionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

A mixture of the compound of Example 27 (0.51 g), ammonium formate (0.32 g), 10% palladium on carbon (0.25 g) and MeOH (18 ml) was stirred at reflux for 1.5 h. Afterwards, it was filtered and evaporated to dryness in vacuo. The crude was purified by flash chromatography eluting with $CHCl_3$ – 2.5 N methanolic ammonia 9:1 to give 0.34 g of the title compound (80 %) as a yellow solid.

^{1}H-NMR (δ): 1.38-1.78 (m, 3H), 2.06-2.23 (m, 1H), 2.25-2.88 (m, 12H), 2.89-3.08 (m, 2H), 3.10-3.32 (m, 2H), 5.00-5.30 (br, 1H), 6.47-6.63 (m, 2H), 7.00-7.33 (m, 7H).

Example 29

1-(4-Indolyl)-[1-(3-methylaminopropionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

The title compound was synthesised following the procedure reported for Compound 27 (step b) but using 40% aqueous methylamine instead of benzylamine and stirring at r.t. in DMF. The crude was purified by flash chromatography eluting with $CHCl_3$ - 2.5 N methanolic ammonia 92:8 to give the title compound (63 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.65 (m, 1H), 1.70 (s, 1H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.30-2.95 (m, 15H), 3.10-3.31 (m, 4H), 4.98-5.25 (br, 1H), 6.48-6.62 (m, 2H), 7.00-7.28 (m, 7H),.

Example 30

1-[1-(3-Dimethylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the procedure reported for Compound 27 (step b) but using a solution of anhydrous dimethylamine in toluene and stirring at 100°C for 2 h in toluene in a sealed reaction vessel. The crude was purified by flash chromatography eluting with EtOAc-2.5 N methanolic ammonia 9:1 to give the title compound (56 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.38-1.65 (m, 1H), 2.05-2.30 (m, 6H), 2.31-2.87 (m, 12H), 3.20-3.35 (m, 4H), 4.98-5.30 (br, 1H), 6.48-6.62 (m, 2H), 7.00-7.32 (m, 7H), 8.20 (s, 1H).

Example 31

1-(4-Indolyl)-4-(1-anilinocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

The title compound was synthesised as described for the compound of Example 20 but using phenyl isocyanate instead of ethyl isocyanate and stirring at reflux for 11 h in toluene. The crude was purified by flash chromatography eluting with EtOAc - petroleum ether - 2.5 N methanolic ammonia 1:1:0.01 to give the title compound (69.1 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.60-1.815 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 1H), 2.50 (d, 1H), 2.62-3.08 (m, 7H), 3.10-3.50 (m, 4H), 4.48-4.72 (m, 1H), 6.48-6.70 (m, 2H), 6.95-7.40 (m, 9H), 7.42-7.58 (m, 3H), 8.25 (s, 1H).

Example 32

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

a) <u>1-Benzoyl-2-cyano-6-methyl-1,2-dihydroquinoline (Compound 32A)</u>

To a solution of 6-methylquinoline (2.83 ml) in CH_2Cl_2 (25.5 ml) was added a solution of potassium cyanide (4.1 g) in water (10.25 ml) followed by dropwise addition of benzoyl chloride (4.86 ml). The reaction was stirred at r.t. for 4h, then the organic layer was separated and the aqueous layer extracted with CH_2Cl_2 (30 ml). The combined organic layers were washed with H_2O, 1 N HCl, H_2O, 1N NaOH, dried and evaporated to dryness in

vacuo. The crude was crystallized from EtOH affording 1.84 g of the title product (32%). A second amount (0.86 g; 15%) was obtained by flash chromatography purification of the mother liquors eluting with petroleum ether – EtOAc 8:2.

^{1}H-NMR (δ): 2.30 (s, 3H), 6.05-6.14 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.70-6.89 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.27-7.46 (m, 5H).

b) 6-Methylquinoline-2-carboxylic acid (Compound 32B)

A suspension of 2.7 g of Compound 32A in 48% HBr (3 ml), AcOH (3 ml), and H_2O (17 ml) was stirred at reflux for 40-45'. The solid which precipitated after cooling to r.t was taken up with 32% aq. NH_3 to pH=8-9 at 50°C; afterwards, AcOH was added to lower the pH to about 4. After filtration the title compound was obtained (1.69 g; 90%).

^{1}H-NMR (δ): 2.53 (s; 3H) 7.70 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.01-8.13 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 12.75 13.50 (br, 1H).

c) 6-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid (Compound 32C)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (step e) starting from Compound 32B instead of Compound 1D. The crude was treated with 37% HCl and taken up with MeCN (5 ml) to afford, after cooling to 0°C and filtration, Compound 32C (53%).

^{1}H-NMR (δ): 1.94-2.15 (m, 1H), 2.16-2.32 (m, 4H), 2.57-2.91 (m, 2H), 4.15 (dd, 1H), 6.81-7.01 (m, 3H), 7.25-7.69 (br, 2H), 9.31-10.5 (br, 1H)

d) 1-(4-Indolyl)-4-(6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylcarbonyl)-piperazine (Compound 32D)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1D (step g) but using Compound 32C instead of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 1:1 to give the title compound (73 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.61-1.86 (m, 1H), 2.08-2,30 (m, 4H), 2.68-2.96 (m, 2H), 3.18-3.36 (m, 4H), 3.67-4.10 (m, 4H), 4.23 (dd, 1H), 4.45-4.51 (br, 1H), 6.51-6.69 (m, 3H), 6.78-6.93 (m, 2H), 7.05-7.22 (m, 3H), 8.15-8.38 (br, 1H).

e) 1-(4-Indolyl)-4-(6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 32E)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1B (step h). The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 7:3 to give the title compound (35 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.48-1.71 (m, 1H), 1.82-1.97 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.50 (d, 2H), 2.55-2.74 (m, 2H), 2.76-2.99 (m, 4H), 3.19-3.37 (m, 4H), 3.38-3.56 (m , 1H), 4.33-4.69 (br, 1H), 6.43-6.69 (m, 3H), 6.74-6.89 (m, 2H), 7.01-7.21 (m, 3H), 8.07-8.26 (br, 2H).

f) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 32E instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 1:1 to give the title compound (88 %).

^{1}H-NMR (δ): 0.86-2.01; (m; 11H), 2.04-2.21 (m; 1H), 2.29-2.86 (m;12H), 3.11-3.31 (m; 4H), 4.99-5.22 (m; 1H), 6.48-6.62(m; 2H), 6.96-7.16 (m; 6H), 8.05-8.24 (bs; 1H).

Example 33

1-(4-Indolyl)-4-(1-pyrrolidinecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but using 4-pyrrolidinocarbonyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride and chloroform instead of dichloromethane, and refluxing for 8 hours. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate - 2.5N methanolic ammonia 8:2:0.01 to give the title compound (10%).

^{1}H-NMR (δ): 1.51-2.21 (m, 4H), 2.22-2.41 (m,1H), 2.58-295 (m, 9H), 3.51-3.69 (m, 2H), 4.34-4.59 (m, 1H), 6.49-6.63 (m, 2H), 6.79- 7.28 (m,7H), 8.14 (bs, 1H)

Example 34

1-(6-Bromo-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

a) 6-Bromo-2-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 34A)

A solution of 0.36 g of *N*-bromosuccinimide in 3 ml of anhydrous DMF was dropped into a solution of 0.37 g of 2-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline stirred at 0-5°C. After 2.5 h at 0-5°C and 20 h at r.t. the mixture was diluted with H_2O (50 ml) and extracted with Et_2O (3x20 ml); the organic layer was washed with H_2O (3x10 ml) and dried (anhydrous Na_2SO_4). The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether - EtOAc 9:1) to afford 0.29 g (55.5%) of Compound 34A as an ivory solid.

^{1}H-NMR (δ): 1.85-2.38 (2m, 2H), 2.60-2.90 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.90-4.10 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.00-7.15 (m, 2H).

b) 6-Bromo-2-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 34B)

A mixture of 0.27 g of Compound 34A, 5 ml of anhydrous THF and 0.6 ml of 2 M $LiBH_4$ in THF was stirred at r.t. for 6.5 h, diluted with H_2O (50 ml) and extracted with Et_2O (3x20 ml). The organic layer was dried (anhydrous Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo* to afford 0.21 g (85.1%) of the title compound as an oil.

^{1}H-NMR (δ): 1.45-2.00 (2m, 3H), 2.60-2.95 (m, 2H), 3.20-3.85 (2m, 3H), 4.00-4.55 (br, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.95-7.10 (m, 2H)

c) 6-Bromo-2-iodomethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 34C)

Into a stirred mixture of 0.31 g of Compound 34B, 0.20 g of imidazole, 0.40 g of Ph_3P and 3 ml of toluene - MeCN (5:1) was added at 0-5°C during 15 min, 0.36 g of I_2. The mixture was stirred at 0-5°C for 15', then at r.t. for 1 h, treated with sq. $Na_2S_2O_3$ and extracted with EtOAc (3x20 ml); the organic layer was washed with brine, dried (anhydrous Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo* to afford 0.76 g of a mixture of Compound 34C and Ph_3PO and used without further purification in the next reaction step.

^{1}H-NMR (δ): 1.63-2.15 (2m,1H), 2.58-2.90 (m, 2H), 3.10-3.35 (2m, 2H), 3.35-3.55 (m, 1H), 4.05-4.40 (b, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.95-7.20 (m, 2H), 7.40-7.80 (m, 8H).

d) 6-Bromo-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinyl]-methyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 34 D)

A stirred mixture of 0.76 g of Compound 34C, 0.6 ml of anhydrous DMF, 0.45 ml of DIPEA and 0.29 g (1.39 mmol) of 1-(4-indolyl)-piperazine was heated at 115°C for 4 h, diluted with H_2O (50 ml) and extracted with Et_2O. The organic layer was washed with H_2O (2x10 ml), dried (anhydrous Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was

60

purified by flash chromatography (petroleum ether - EtOAc 7:3) to afford 0.27 g (50.7%) of the title compound as a dense oil.

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.70 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.35-3.00 (m, 8H), 3.10-3.70 (m, 5H), 4.55-4.90 (b, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.95-7.25 (m, 5H), 8.05-8.35 (b, 1H).

e) 1-(6-Bromo-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was prepared from Compound 34D following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) using chloroform instead of dichloromethane, and refluxing for 8 hours. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether – EtOAc 70 : 30) affording the title compound (65%) as an ivory vitreous solid.

^{1}H-NMR (δ): 0.85-2.00 (m, 12H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.20-2.85 (m, 8H), 3.00-3.45 (m, 4H), 4.80-5.20 (m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6.85-7.20 (m, 4H), 7.30-7.05 (m, 2H), 8.15 (br, 1H).

Example 35A

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

a) 1-Cyclohexanecarbonyl-2-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 35A-A)

Into a solution of methyl 1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylate (19 g) in anhydrous THF (210 ml) stirred at 0°C was dropped lithium borohydride (31.5 ml of a 2M sol. in THF). The reaction mixture was stirred at 0°C– r.t for 6 h ; afterwards, it was cautiously acidified by adding 2N HCl and extracted with EtOAc (2x500 ml). The organic layers were washed with H_2O, dried (Na_2SO_4), evaporated to dryness *in vacuo* and purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - EtOAc 6:4 to give 11.8 g (69 %) of the title compound .

^{1}H-NMR (δ): 0.80-2.00 (m, 11H), 2.30-2.85 (m, 4H), 3.32 (dd, 1H), 3.60 (dd,1H), 3.95-4.20 (br, 1H), 4.70-4.92 (m, 1H), 7.05-7.35 (m,4H)

b) 1-Cyclohexanecarbonyl-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound35A-B)

9.2 ml of DMSO was added over a period of 15 min to a solution of freshly distilled oxalyl chloride (5.65 ml) stirred at –60°C in anhydrous CH_2Cl_2 (100 ml). A solution of Compound

35A-A (11.8 g) in CH_2Cl_2 (100 ml) was dropped into this mixture and, after 5 min stirring at the same temperature, TEA (35 ml) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to 0°C during 3 h.; afterwards, it was quenched by adding H_2O, alkalinised with 1 M NaOH and extracted with CH_2Cl_2 (2x200 ml). The organic layers were washed with H_2O, dried (Na_2SO_4), evaporated to dryness in vacuo and purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - EtOAc 7:3 to give 11.2 g (95 %) of the title compound.
^{1}H-NMR (δ): 0.82-2.08 (m, 11H), 2.28-2.82 (m, 4H), 2.83-3.03 (m, 1H), 5.18 (dd, 1H), 7.08-7.32 (m, 4H), 9.50 (s, 1H)

c) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

To a solution of Compound 35A-B (0.14 g) and 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine (0.17 g) in $CHCl_3$ (5 ml) at r.t., were added sodium triacetoxyborohydride (0.21 g) and acetic acid (0.14 ml). The solution was stirred at r.t. for 3 h, maintained overnight resting, poured into H_2O (30 ml), alkalinised with 1 N NaOH and extracted with EtOAc (2 x 30 ml). The combined organic layers were washed with H_2O, dried (Na_2SO_4) and the solvent was evaporated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography eluting with EtOAc-petroleum ether-2N NH_3 in MeOH 1:1:0.01 to give 0.18 g (74%) of the title compound.
^{1}H-NMR (δ): 0.82-2.18 (m,11H), 2.21-2.85 (m, 9H), 2.86-3.10 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.92-5.12 (m, 1H), 6.486-6.66 (m, 2H), 6.78-6.90 (m, 2H), 6.98-7.30 (m, 4H).

The following compounds were similarly synthesised (Ex. 35A – step c) in a parallel synthesis fashion using dichloromethane instead of chloroform and using the appropriate piperazine instead of 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine. After having alkalinised, diluted with CH_2Cl_2 and removed, the aqueous layer the organic layer was evaporated to dryness in vacuo and the crude purified by flash chromatography (eluent shown):

Example 35A1

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methyl-4-indolyl)-piperazine

From 1-(2-methyl-4-indolyl)-piperazine.

Flash chromatography: CH_2Cl_2 - MeOH: 95-5. Yield: 89%.

^{1}H-NMR (δ): 0.79-2.01 (m,11H), 2.05-2.22 (m, 1H), 2.30-2.88 (m, 12H), 3.00-3.32 (m, 4H), 4.95-5.25 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.90-7.32 (m, 6H), 7.78-8.00 (brs, 1H).

The starting piperazine was obtained as following:

a) 2-Methyl-7-aminoindole (Compound 35A1-A)

To a solution of 2-methyl-7-nitroindole (N. Moskalev et al, *Tetrahedron Letters* 40, 5395-5398, (1999)) (1.4 g) and Ni-Raney (40 mg) in MeOH (40 ml) was added hydrazine hydrate (4.8 ml) and the resulting suspension stirred for 4h. The catalyst was filtered off and the solvents evaporated under vacuum. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (80 ml) and washed with H_2O (50 ml). The organic layer was dried (Na_2SO_4) and the residue was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2-2N NH_3 in MeOH 97:3) to give 0.62 g (53%) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 2.48 (s, 3H), 3.21-4.32 (br, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.75-7.93 (br, 1H)

b) 1-(2-Methyl-4-indolyl)-piperazine (Compound 35A1-B)

A mixture of Compound 35A1-A (0.62 g), *bis*(2-chloroethyl)amine hydrochloride (0.7 6g), potassium iodide (0.35 g) and DIPEA (0.8 ml) in 1,2-dichlorobenzene (5ml) and *n*-hexanol (0.5ml) was heated at 190°C for 3h. After cooling at r.t., EtOAc (30ml) and 1M NaOH (20 ml) was added; the organic layer was separated and dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness. The crude was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2-2N NH_3 in MeOH 97:3) to give 0.43 g (47%) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 2.46 (s, 3H), 3.02 (m, 8H), 6.31 (s 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.927.08 (m, 2H), 7.83-8.01 (bs 1H).

Example 35A2

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-phenylpiperazine

From 1-phenylpiperazine (commercial)

Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc 70:30. Yield: 43%.

63

^{1}H-NMR (δ): 0.82-2.18 (m, 11H), 2.02-2.18 (m, 1H), 2.20-2.82 (m, 9H), 3.00-3.22 (m, 4H), 5.00-5.25 (m, 1H), 6.75-6.98 (m, 3H), 6.99-7.32 (m, 6H).

Example 35A3

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-ethoxyphenyl)-piperazine

From 1-(2-ethoxyphenyl)-piperazine (commercial)
Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc 70:30. Yield: 74%.
^{1}H-NMR (δ): 0.78-2.18 (m, 12H), 1.45 (t, 3H), 2.28-2.85 (m, 9H), 2.90-3.22 (m, 4H), 4.08 (q, 2H), 4.95-5.25 (m, 1H), 6.75-7.02 (m, 4H), 7.03-7.32 (m, 4H).

Example 35A4

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,5-dimethoxyphenyl)-piperazine

From 1-(2,5-dimethoxyphenyl)-piperazine (J. Med. Chem. 29, 630, 1986)
Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc 50:50. Yield: 56%.
^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.20 (m, 12H), 2.25-2.80 (m, 9H), 2.88-3.15 (m, 4H), 3.78;3,80 (2s, 6H), 4.95-5.25 (m, 1H), 6.40-7.06 (m, 2H), 6,78 (d; 1H), 7.03-7.32 (m, 4H).

Example 35A5

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-piperazine

From 1-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-piperazine (F. Kerrigan et al., *Tetrahedron Letters*, 39, 2219-2222, (1998)).
Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc 70:30. Yield: 86%.
^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.20 (m, 12H), 2.20-2.80 (m, 9H), 2.90-3.30 (m, 6H), 4.58 (t, 2H), 4.90-5.25 (m, 1H), 6.40-6.90 (m, 3H), 6.95-7.20 (m, 4H).

64

Example 35A6

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

From 1-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine (US 4585773)

Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 6:4. Yield: 32%.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-1.99 (m, 11H) ,2.01-2.18 (m, 1H), 2.28-2.80 (m, 9H), 2.893.11 (m,4H), 3.81 (s, 3H), 4.92-5.21 (m, 1H), 6.55-6.78 (m, 3H) 7.05-7.25 (m, 4H).

Example 35A7

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methylphenyl)-piperazine

From 1-(2-methylphenyl)-piperazine(commercial).

Flash chromatography:- EtOAc 8:2. Yield: 25%.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-1.99 (m, 11H), 2.00-2.21 (m, 1H), 2.22-2.95 (m, 18H), 4.965.22 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 2H), 7.08-7.20 (m, 6H)

Example 35A8

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-trifluoromethylphenyl)-piperazine

From 1-(2-trifluoromethylphenyl)-piperazine (Commercial)

^{1}H-NMR (δ): 0.8-2.2 (m, 13H), 2.23-2.95 (m, 12H), 4.95-5.2 (m, 1H), 7.00-7.65 (m, 8H).

Example 35A9

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-piperazine

From 1-(2,4-dichlorophenyl)-piperazine (commercial)

Flash chromatography:- EtOAc 7:3. Yield: 77%.

^{1}H-NMR (δ): 0.8-2.2 (m, 13H), 2.25-3.1 (m, 12H), 5.0-5.25 (m, 1H), 7.00-7.65 (m, 7H).

Example 35A10

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-hydroxyphenyl)-piperazine

From 1-(2-hydroxyphenyl)-piperazine (commercial)
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 7:3. Yield: 82%.
^{1}H-NMR (δ): 0.72-2.12 (m, 13H), 2.23-2.85 (m, 13H), 4.96-5.23 (m, 1H), 6.75-6.95 (m, 2H), 7.01-7.30 (m, 6H).

Example 35A11

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-isopropoxyphenyl)- piperazine

From 1-(2-isopropoxyphenyl)-piperazine (Martin, G.E. et al., *J. Med. Chem.* 32, 1052-1056, (1989)).
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 7:3. Yield: 77%.
^{1}H-NMR (δ): 0.76-2.11 (m, 18H), 2.21-2.84 (m, 9H), 2.89-3.14 (m, 4H), 4.49-4.69 (m, 1H), 4.94-5.21 (m, 1H), 6.80-6.92 (m, 4H), 7.03-7.29 (m, 4H).

Example 35A12

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-fluoro-5-methylphenyl)-piperazine

From 1-(2-fluoro-5-methylphenyl)-piperazine (WO 01/05765)
Eluent: petroleum ether - EtOAc 7:3. Yield: 46%.
^{1}H-NMR (δ): 0.78-2.18 (m, 12H), 2.20-2.85 (m, 12H), 2.95-3.15 (m, 4H), 4.97-5.23 (m, 1H), 6.62-6.80 (m, 1H), 6.63-6.92 (m, 2H), 7.02-7.25 (m, 4H).

Example 35A13

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,3-dimethyl-4-indolyl)-piperazine

From 1-(2,3-dimethyl-4-indolyl)-piperazine
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 6:4. Yield: 56%.
^{1}H-NMR (δ): 0.78-2.20 (m, 11H), 2.21-2.82 (m, 16H), 2.84-3.22 (m, 4H), 5.01-5.26 (m, 1H), 6.58-6.71 (m, 1H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.04-7.32 (m, 4H), 7.65-7.81 (br, 1H).

The starting piperazine was obtained as following:

a) 2,3-Dimethyl-7-aminoindole (Compound 35A13-A)

The title compound was prepared as described for Compound 35A1-A starting from 2,3-dimethyl-7-nitroindole (N. Moskalev et al, *Tetrahedron Letters* 40, 5395-5398, (1999)) instead of 2-methyl-7-nitroindole. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 7:3 to give the title compound (70%).
^{1}H-NMR (δ): 2.31 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3,85-4.21 (br, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.48-7.73 (br, 1H)

b) 1-(2,3-Dimethyl-4-indolyl)-piperazine (Compound 35A13-B)

The title compound was prepared as described for Compound 35A1-B starting from Compound 35A13-A instead of Compound 35A1-A. The crude was purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2-2N NH_3 in MeOH 97:3 to give the title compound (43%).
^{1}H-NMR (δ): 2.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.95-3.21 (m, 8H), 6.31 (s, 1H), 6.62-6.75 (m, 1H), 6.91-7.09 (m, 2H), 7.63-7.86 (br, 1H).

Example 35A14

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-chloro-5-fluorophenyl)-piperazine

1-(2-chloro-5-fluorophenyl)-piperazine (WO 01/05765)
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 8:2. Yield: 25%.

^{1}H-NMR (δ): 0.8-2.2 (m, 13H), 2.22-2.75 (m, 8H), 2.8-3.2 (m, 4H), 4.94-5.21 (m, 1H), 6.60-6.80 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 5H).

Example 35A15

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(5-fluoro-2-methylphenyl)-piperazine

From 1-(5-fluoro-2-methylphenyl)-piperazine.
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 8:2. Yield: 18%.
^{1}H-NMR (δ): 0.8-2.15 (m, 13H), 2.15-2.25 (s, 3H) 2.30-2.85 (m, 12H), 4.94-5.21 (m, 1H), 6.58-6.78 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 5H).

The starting piperazine was prepared as following:

a) 1-(5-Fluoro-2-methylphenyl)-piperazine (Compound 35A15-A)

The title compound was prepared as described for Compound 35A1-B starting from 1-(5-fluoro-2-methyl)-aniline instead of Compound 35A1-A. The crude was purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2-2N NH_3 in MeOH 97:3 to give the title compound (43%).

Example 35A16

1-[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)]-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)]-piperazine (F. Kerrigan et al., *Tetrahedron Letters*, 39, 2219-2222, (1998)).
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 4:6. Yield: 22%.
^{1}H-NMR (δ): 0.8-2.2 (m, 13H), 2.25-2.80 (m, 8H) 2.65-3.25 (m, 4H), 4.16-4.38 (m, 4H), 4.95-5.20 (m, 1H), 6.48-6.80 (m, 3H), 7.00-7.30 (m, 4H).

Example 35A17

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-trifluoromethoxyphenyl)-piperazine

From 1-(2-trifluoromethoxyphenyl)-piperazine (EP 0711757)
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 7:3. Yield: 35%
^{1}H NMR (δ): 0.65-2.80 (m, 21H), 2.90-3.15 (m, 4H), 5.10 (bs, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.05-7.30 (m, 6H)

Example 35A18

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methylphenyl)-piperazine

From 1-(4-fluoro-2-methylphenyl)-piperazine (WO 01/29015)
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 7:3. Yield: 87%.
^{1}HNMR (δ): 0.70-2.20 (m, 13H), 2.20 (s, 3H), 2.20-2.90 (m, 12H), 5.10 (bs, 1H), 6.75-7.00 (m, 3H), 7.00-7.30 (m, 4H)

Example 35A19

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-2,5-dichlorophenyl)-piperazine

From 1-(2,5-dichlorophenyl)-piperazine (commercial)
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 8:2. Yield: 55%.
^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.85 (m, 22H), 2.85-3.15 (m, 4H), 5.10 (bs, 1H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.00-7.35 (m, 4H)

Example 35A20

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxyphenyl)]-piperazine

From 1-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxyphenyl)]-piperazine (EP 0748800)

Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 4:6. Yield: 28%.
^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.20 (m, 13H), 2.20-2.85 (m, 8H), 2.85-3.15 (m, 4H), 4.40 (q, 2H), 5.10 (bs, 1H), 6.55-6.80 (m,2H), 6.80-6.95 (m, 1H), 6.95-7.35 (m, 4H)

Example 35A21

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-pyrimidinyl)-piperazine

From 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine (commercial)
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 4:6. Yield: 13%.
^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.30 (m, 21H), 3.60-3.90 (m, 4H), 5.10 (bs, 1H), 6.45 (dd, 1H), 7.00-7.30 (m, 4H), 8.30 (dd, 2H)

Example 35A22

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(8-quinolinyl)-piperazine

From 1-(8-quinolinyl)-piperazine (WO 00/40554)
Flash chromatography: petroleum ether-EtOAc 50:50. Yield: 70%.
^{1}H-NMR (δ): 0.79-2.25 (m, 13H), 2.26-3.50 (m, 8H), 3.22-3.49 (m, 4H), 5.00-5.31 (m, 1H), 7.05-7.48 (m, 7H), 8.09 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H)

Example 35A23

1-(5-chloro-2-cyanophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-(5-chloro-2-cyanophenyl)-piperazine (WO 01/05765)
Flash chromatography: petroleum ether-EtOAc 50:50. Yield: 80%.
^{1}H-NMR (δ): 0.79-2.01 (m, 12H), 2.02-2.21 (m, 1H), 2.20-2.81 (m, 8H), 3:08-3.29 (m, 4H), 5.00-5.23 (m, 1H), 6.80-7.00 (m, 2H), 7.05-7.30 (m, 4H), 7.48 (d, 1H)

Example 35A24

1-(5-Cyano-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From 4-(5-cyano-2-methoxyphenyl)-piperazine (WO 01/29022)
Flash chromatography: petroleum ether-EtOAc 50:50. Yield: 63%.
^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.01 (m, 12H), 2.02-2.18 (m, 1H), 2.22-2.81 (m, 8H), 2.92-3.12 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.95-5.19 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.04-7.32 (m, 6H)

Example 35A25

1-(1-Acetyl-4-indolyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-(1-acetyl-4-indolyl)-piperazine
Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc 50:50. Yield: 63.2%.
^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.25 (m,12H), 2.25-2.90 (m, 9H), 3.00-3.40 (m, 4H), 4.90-5.30 (m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6,95-7.30 (m, 7H).

The starting piperazine was prepared as follows:

a) 1-(1-*t*-Butoxycarbonyl)-4-(1-acetyl-4-indolyl)-piperazine (Compound 35A25-A)

A suspension of 0.6 g of 1-(1-*t*-butoxycarbonyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (WO 99/67237) and 0.24 g of 60% NaH oil dispersion in 6 ml of anhydrous DMF was stirred for 30 min. at r.t. under nitrogen stream then for 1 h at 55°C. Afterwards, a solution of 0.29 ml of acetyl chloride in 3 ml of DMF was dropped; stirring was continued for 6 h at 55°C. After cooling, the reaction mixture was diluted with 60 ml of H_2O, extracted with Et_2O (3x30 ml), washed and dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (Et_2O - petroleum ether 40:60) affording 0.55 g (79.3%) of the title compound.
^{1}H-NMR (δ): 2.63 (s, 3H), 3.18-3.40 (m, 8H), 6.73-6.90 (m 2H), 7.12-7.38 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.00 (dd,1H), 9.40 (br, 2H), 9.80-11.00 (br, 1H).

b) 1-(1-Acetyl-4-indolyl)-piperazine (Compound 35A25-B)

A solution of 0.34 g of Compound 35A25-A in 3 ml of MeOH and 15 ml of a 2N solution of HCl in Et_2O was kept overnight resting. The precipitated solid was filtered affording 0.29 g of the title compound as a dihydrochloride.

^{1}H-NMR (δ): 1.50 (s, 9H), 2.62 (s, 3H), 2.95-3.22, 3.50-3.80 (2m, 8H), 6.65 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.18-7.33 (m, 1H), 7.40 (d,1H), 8.14 (dd, 1H).

Example 35A26

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(7-indolyl)-piperazine

From 1-(7-indolyl)-piperazine (WO 94/15919)

Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc 50:50. Yield: 72.4 %

^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.25 (m, 12H), 2.25-2.90 (m, 9H), 2.90-3.20 (m, 4H), 4.905.30 (m, 1H), 6.48-6.68 (m, 1H), 6.80 (dd,1H), 6,95-7.40 (m, 7H).

Example 35A27

1-(3-Cyano-4-indolyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-(3-cyano-4-indolyl)-piperazine (WO 99/67237)

Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc 30:70. Yield: 35.19%.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-2.20 (m,12H), 2.20-2.90 (m, 9H), 2.90-3.20 (m, 4H), 4.90-5.30 (m, 1H), 6.65-6.85 (m, 1H), 7.00-7.35 (m, 6H), 7.70(d, 1H),. 8.82 (b, 1H).

Example 35A28

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,4-difluorobenzyl)-piperazine

From 1-(2,4-difluorobenzyl)-piperazine.

Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc 70:30. Yield: 58.5%.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-2.15 (m, 12H), 2.15-2.80 (m, 13H), 3.30 (s, 2H), 4.90-5.20 (m, 1H), 6.65-6.95 (m, 2H), 6.65-7.45 (m, 5H).

The starting piperazine was prepared as follows:

a) 1-(2,4-Difluorobenzyl)-piperazine (Compound 35A28-A)

The title product was prepared following the general procedure described for benzyl piperazines in CA 2188484.

^{1}H-NMR (δ): 2.26-2.55 (m, 4H), 2.79-2.95 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 6.71-6.88 (m, 2H), 7.22-7.41 (m, 1H).

Example 35A29

1-(2-Bromobenzyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-(2-bromobenzyl)-piperazine.

Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc 50:50. Yield:81.9%.

^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.10 (m,12H), 2.10-3.00 (m, 13H), 3.40-3.80 (m, 2H), 4.90-5.20 (m, 1H), 6.90-7.40 (m, 6H), 7.40-7.65 (m, 2H)

The starting piperazine was prepared as follows:

a) 1-(2-Bromobenzyl)-piperazine (Compound 35A29-A)

The title product was prepared following the general procedure described for benzyl piperazines in CA2188484.

^{1}H-NMR (δ): 2.41-2.55 (m, 4H), 2.62-2.98 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 6.71-6.88 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.41-7.56 (m, 2H).

Example35A30

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,5-difluorobenzyl)-piperazine

From 1-(2,5-difluorobenzyl)-piperazine (CA 2188484).

Eluent: Petroleum Ether-EtOAc 1:1. Yield: 52%.

^{1}H-NMR (δ):0.8-2.11 (m, 12 H), 2.12-2.83 (m, 13H), 3.52 (s, 2H), 4.95-5.12 (m, 1H), 6.80 7.00 (m, 2H), 7.01-7.32 (m, 5H).

73

Example 35A31

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-naphthyl)-piperazine

From 1-(1-naphthyl)-piperazine.

Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc 7:3. Yield: 83.7%

^{1}H-NMR (δ): 0.81-2.15 (m, 11H), 2.10-2.29 (m, 1H), 2.32-2.91 (m, 9H), 3.00-3.28 (m, 4H), 4.98-5.25 (m, 1H), 7.01-7.32 (m, 5H), 7.34-7.59 (m; 4H), 7.71-7.92 (m, 1H), 8.08-8.27 (m, 1H).

The starting piperazine was prepared as follows:

a) 1-Benzyl-4-(1-naphthyl)-piperazine (Compound 35A31-A)

A reaction flask was charged with cesium carbonate (11 g), BINAP (0.22 g) and palladium acetate (53 mg), under N_2 atmosphere; afterwards, was added 1-bromonaphthalene (5 g), 1-benzylpiperazine (5 ml) and toluene (70 ml) and the suspension was stirred at reflux for 20h. After cooling to r.t., the mixture was diluted with diethyl ether (20 ml), filtered through a Celite bed and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 9:1 to give 4.16 g (57%) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 2.67-2.84 (m, 4H), 3.07-3.24 (m, 4H), 3.66 (s; 2H), 7.09 (dd, 1H), 7.24-7.61 (m, 9H), 7.76-7.88 (m, 1H), 8.12-8.30 (m, 1H)

b) 1-Naphthyl-piperazine (Compound 35A31-B)

To a solution of Compound 35A31-A (4.16 g) in MeOH (250 ml) were added 10% Pd-C (0.65 g) and ammonium formate (6.12 g) and the mixture stirred at reflux under N_2 atmosphere for 5 h. After cooling to r.t., the catalyst was filtered off, the solvent was evaporated to dryness and the residue dissolved in CH_2Cl_2. The solution was washed with aqueous 5% $NaHCO_3$, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated at reduced pressure to give 2.5 g (85%) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 1.71 (bs, 1H), 2.92-3.36 (m, 8H), 7.09 (dd, 1H), 7.38-7.58 (m, 4H), 7.74-7.92 (m, 1H), 8.12-8.31 (m, 1H).

Example 35A32

1-(7-Bromo-4-indolyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-(7-bromo-4-indolyl)-piperazine.
Flash chromatography: petroleum ether-EtOAc 50:50. Yield: 59%.
^{1}H-NMR (δ): 0.79-2.21 (m, 13H), 2.22-2.84 (m, 8H), 2.87-3.24 (m, 4H), 4.99-5.23 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.03-7.30 (m, 7H), 8.25-8.47 (m, 1H)

The starting piperazine was prepared as following:

a) 1-*t*-Butoxycarbonyl-4-(7-bromo-4-indolyl)-piperazine (Compound 35A32-A)

To a solution of 1.53 g of 1-*t*-butoxycarbonyl-4-(4-indolyl)-piperazine in 20 ml of THF was added 0.89 g of NBS. The mixture was stirred for 6 h at r.t., then quenched with water, extracted with EtOAc (2x30ml). The organic layer was washed with water, dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether - EtOAc 8:2) to afford the title compound (0.71 g; 37%).
^{1}H-NMR (δ): 1.49 (s, 9H), 3.04-3.34 (m, 4H), 3.55-3.78 (m, 4H), 6.40-6.58 (m, 1H), 6.59-6.68 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 2H), 8.35 (bs, 1H).

b) 1-(7-Bromo-4-indolyl)-piperazine (Compound 35A32-B)

The title compound was prepared following the same procedure described for Compound 35A25-B but starting from compound 35A32-A instead of Compound 35A25-A.
The crude was used without further purification.
^{1}H-NMR (δ): 1.90 (bs, 1H), 3.01-3.24 (m, 8H), 3.55-3.78 (m, 4H), 6.49 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.12-7.30 (m, 2H), 8.35 (bs, 1H)

Example 35A33

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-yl)-piperazine

From 1-(3,4-dihydro-2*H*-1,5-benzodioxepin-6-yl)-piperazine (*J. Med Chem*, 31, 1934-1940, (1988)).

Flash chromatography petroleum ether – ethyl acetate 7:3.
^{1}H-NMR (δ): 0.81-1.89 (m, 11H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.03-2.82 (m, 13H), 2.91-3.11 (m, 4H), 4.16-4.26 (m, 2H), 4.98-5.25 (m, 1H), 6.52-6.71 (m, 2H), 6.81 (t, 1H), 7.06-7.18 (m, 4H).

Example 35A34

1-(2-Chlorobenzyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-(2-chlorobenzyl)-piperazine (CA 2188484)
Eluent: Petroleum Ether-EtOAc 1:1. Yield: 64%.
^{1}H-NMR (δ): 0.9-2.98 (m, 25H), 3.52 (s, 2H), 4.95-5.12 (m, 1H), 6.80-7.11 (m, 8H).

Example 35A35

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(6-methoxy-2-pyridyl)-piperazine

From 1-(6-Methoxy-2-pyridyl)-piperazine (Reignier et al. *Arzneim.Forsch (Drug Res)* 24, 12 (1974)).
Flash chromatography petroleum ether – ethyl acetate 7:3.
^{1}H-NMR (δ): 0.8-2.2 (m, 13H), 2.20-2.73 (m, 8H), 3.35-4.05 (m, 4H), 3.79-3.91 (s, 3H), 4.95-5.12 (m, 1H), 6.05-6.19 (m, 2H), 7.01-7.42 (m, 5H).

Example 35A36

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,5-dichlorobenzyl)-piperazine

From 1-(2,5-dichlorobenzyl)-piperazine (CA 2188484).
Flash chromatography petroleum ether – ethyl acetate 8:2.
^{1}H-NMR (δ): 0.8-2.20 (m, 13H), 2.30-2.85 (m, 12H), 3.52 (s, 2H), 4.95-5.12 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 6H), 7.45 (m, 1H).

76

Example 36

1-(4-Indolyl)-4-(1-piperidinocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) using 1-piperidinocarbonyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride and chloroform instead of dichloromethane, and refluxing for 8 hours in the presence of TEA. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate-2.5N methanolic ammonia 8:2:0.01 to give the title compound (10%).

^{1}H-NMR (δ): 1.31-2.48 (m, 9H), 2.53-2.91 (m, 7H), 3.08-3.41 (m, 10H), 4.29-4.48 (m, 1H), 6.47-6.63 (m, 2H), 6.80-7.00 (m, 2H), 7.01-7.21 (m, 5H), 8.10-8.28 (bs, 1H)

Example 37

1-[1-(3-Cyanopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

To a solution of 0.37 g of Compound 27 in 5 ml of 1-methyl-2-pyrrolidinone, was added 0.14 g of sodium cyanide and the mixture was stirred at 130°C for 3 hours, cooled at r.t., poured into H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water, dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether-EtOAc 2:8) to afford the title compound (0.14 g; 36%).

^{1}H-NMR (δ): 1.38-1.64 (m, 1H), 2.10-3.08 (m, 13H), 3.08-3.32 (m, 4H), 5.01-6.24 (m, 1H), 6.47-6.61 (m, 2H), 7.01-7.31 (m, 5H), 8.10-8.28 (bs, 1H)

Example 38

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

a) 8-fluoro-2-methylquinoline (Compound 38A)

Compound 38A was obtained using the method described for Compound 25A, but using 2-fluoroaniline instead of 4-trifluoromethylaniline. The crude was purified by flash

chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 7:3, affording 3.5g (80%) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 2.81 (s, 3H), 7.28-7.46 (m, 3H), 7.50-7.62 (m, 1H), 8.08 (d, 1H)

b) 2-Bromomethyl-8-fluoroquinoline (Compound 38B)

The title compound was prepared as described for Compound 5A, starting from Compound 38A instead of 6-fluoro-2-methylquinoline. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 9:1 to give, as a first eluted product, 1.9 g (36%) of the title compound and then 2.16 g of starting material.

^{1}H-NMR (δ): 4.78 (s, 2H), 7.37-7.72 (m, 4H), 8.22 (d, 1H).

c) 8-Fluoro-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinylmethyl]-quinoline (Compound 38C)

Compound 38C was obtained in the manner described for Compound 1C (procedure d) but using Compound 38B instead of 2-chloromethylquinoline. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 1:1 to give the title compound (75%).

^{1}H-NMR (δ): 2.74-2.95 (m, 4H), 3.21-3.42 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 6.49-6.68 (m, 2H), 7.00-7.19 (m, 3H), 7.34-7.52 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.12-8.29 (m, 2H).

d) 1-(8-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 38D)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (procedure e) starting from Compound 38C instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 1:1 to give the title compound (57%).

^{1}H-NMR (δ): 1.49-1.75 (m, 1H), 1.87-2.08 (m, 1H), 2.51 (d, 2H), 2.59-3.02 (m, 6H), 3.21-3.60 (m, 5H), 3.73-3.95 (br, 1H), 6.41-6.80 (m, 5H), 7.04-7.22 (m, 3H), 8.088.28 (br, 1H).

e) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 38D instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with toluene - acetone 8:2 affording the title compound (70%).

^{1}H-NMR (δ): 0.82-1.99 (m, 11H), 2.03-2.25 (m, 1H), 2.28-2.91 (m, 9H), 3.08-3.44 (m, 4H), 4.96-5.22 (m, 1H), 6.45-6.77 (m, 2H), 6.96-7.29 (m, 6H), 8.05-8.26 (br, 1H).

Example 39

1-[1-(3-Acetylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

A mixture of 0.16 g of the compound of Example 28, 0.058 ml of TEA, 0.03 ml of acetyl chloride and 3.8 ml of CH_2Cl_2 was stirred at 20 to 25°C under nitrogen atmosphere for 2 hour. The solution was washed with a 0.5 N NaOH (1 x 10 ml) and 15 ml of water. The organic layer, dried on anhydrous sodium sulphate, was evaporated to dryness and the residue purified by flash chromatography (EtOAc - 2 N NH_3 sol. in methanol 93:7) to give 0.13 g (75%) of the title compound and the compound of Example 41 (0.027g).
^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.65 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 2.10-2.95 (m, 11H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.30 3.370 (m, 2H), 5.10 (b, 1H), 6.40-6.60 (m, 3H), 7.00-7.25 (m, 7H), 8.20 (s, 1H).

Example 40

1-[1-(3-Carbamoylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

A mixture of 0.17 g of the compound of Example 28, 0.067 ml of trimethylsilylisocyanate and 4 ml of THF was stirred at 20 to 25°C under nitrogen atmosphere for 2 hours. After overnight resting, the solution was taken up with a 1 N NaOH (1 x 10 ml) and extracted with EtOAc (2x10 ml) which was washed with 10 ml of water. The organic layer, dried on anhydrous sodium sulphate, was evaporated to dryness and the residue purified by flash chromatography (EtOAc - 2 N NH_3 sol. in methanol 92:8) to give 0.13 g (68 %) of the title compound.
^{1}H-NMR (δ): 1.35-1.65 (m, 1H), 2.10-2.90 (m, 11H), 3.10-3.25 (m, 4H), 3.25-3.65 (m, 2H), 4.35 (b, 1H), 5.10 (b, 1H), 5.35 (b, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.15 (s, 1H).

Example 41

1-{1-[3-bis(Acetylamino)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl}-4-(4-indolyl)-piperazine

The title product was obtained during the synthesis of the compound of Example 39.
^{1}H-NMR (δ): 1.35-1.65 (m, 1H), 2.05-3.00 (m, 18H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.80-4.20 (m, 2H), 5.10 (b, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.15 (s, 1H).

Example 42

1-(6-Chloro-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

a) 6-Chloro-2-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 42A)

A mixture of 1.24 g of 6-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid, 30 ml of anhydrous THF and 6 ml of 10 M $BH_3.Me_2S$ in THF was stirred at r.t. for 3 h under nitrogen. After overnight standing at r.t., 5 ml of MeOH was dropped into the mixture, and after 15' was added 5 ml of 2N HCl, The stirred mixture was heated at 60°C for 1 h, then evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was treated with 2 N NaOH (30 ml) and extracted with $CHCl_3$ (2x40 ml). The organic layer was dried (anhydrous Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo*; the residue was purified by flash chromatography ($CHCl_3$-MeOH 100:1) to afford 0.35 g (35.3%) of Compound 42A as a thick oil.
^{1}H-NMR (δ): 1.50-2.10 (m, 3H), 2.55-2.95 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 1H), 3.50-3.85 (m, 2H), 3.85-4.70 (b, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.80-7.05 (m, 2H)

b) 6-Chloro-2-iodomethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 42B)

The title compound was synthesized following the procedure described for compound 34C but using as a starting material compound 42A instead of compound 34B.
^{1}H-NMR (δ): 1.63-2.15 (2m, 2H), 2.55-2.90 (m, 2H), 3.05-3.38 (2m, 2H), 3.38-3.55 (m, 1H), 3.85-4.40 (b, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H)

c) 6-Chloro-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinyl]methyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 42C)

The title compound was synthesized following the procedure described for compound 34D but using as a starting material compound 42B instead of compound 34C.
The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether - EtOAc 70:30) to afford Compound 42B (55.8%) as a yellow oil.

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.75 (m, 1H),1.80-2.05 (m, 1H), 2.35-3.00 (m, 8H), 3.103.65 (m, 5H), 4.50-4.95 (b, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.057.25 (m, 3H), 8.05-8.30 (b, 1H)

d) 1-(6-Chloro-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl) piperazine

The title compound was synthesised starting from Compound 42C following the procedure described for the of Example 1 (step f). The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc gradient from 60 : 40 to 40:60 affording the title compound (71.8%) .

^{1}H-NMR (δ): 0.85-2.00 (m, 12H), 2.00-2.25 (m, 1H), 2.25-2.85 (m, 8H), 3.00-3.40 (m, 4H), 4.85-5.30 (m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6.95-7.25 (m, 6H), 8.15 (b, 1H).

Example 43

(R)-1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-methyl-4-indolyl)-piperazine

The title compound was prepared as described in Example 15 but using the compound of Example (+)-1 instead of Example 1. Yield: 30%.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-1.99 (m, 11H), 2.05-2.24 (m, 1H), 2.26-2.85 (m, 9H), 3.10-3.35 (m, 4H), 3.76 (s 3H), 5.00-5.25 (m, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H).

Example 44

(Z)-1-[1-(4-Hydroxycyclohexanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

a) (Z)-1-[1-(4-Diphenyltertbutylsilyloxycyclohexanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 44A)

The title compound was synthesised following the acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) starting from Compound 1B but using cis-4-diphenyltertbutylsilyloxycyclohexanecarbonyl chloride (prepared as described in EP 0352909) instead of cyclohexanecarbonyl chloride. Flash chromatography eluent: petroleum

ether - EtOAc 6:4. Yield: 87%.

^{1}H-NMR (δ): 0.86-1.86 (m, 18H), 1.95-2.78 (m, 10H), 3.11-3.41 (m, 4H), 3.82-4.01 (m, 1H), 5.05-5.28 (m, 1H), 6.48-6.62 (m, 2H), 7.00-7.46 (m, 11H), 7.53-7.71 (m, 6H), 8.02-8.25 (bs 1H).

b) (Z)-1-[1-(4-Hydroxycyclohexanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

To a solution of compound 44A (0.2 g) in 20 ml of THF was added tetrabutylammonium fluoride and the resulting suspension stirred at r.t for 3 days. Afterwards the solvent was evaporated under vacuum ; the residue was dissolved in CH_2Cl_2 (40 ml) and washed with H_2O (30 ml). The organic layer was dried (Na_2SO_4) and the crude was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2 - MeOH 95:5) to give the title compound (63%).

^{1}H-NMR (δ): 1.10-1.99 (m, 9H), 2.01-2.22 (m, 2H), 2.33-2.88 (m, 9H), 3.12-3.33 (m, 4H), 3.82-4.01 (m, 1H), 5.05-5.29 (m, 1H), 6.48-6.68 (m, 2H), 7.07-7.29 (m, 7H), 8.03-8.29 (bs 1H).

Example 45

(E)-1-[1-(4-Hydroxycyclohexanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

a) E)-1-[1-(4-Diphenyltertbutylsilyloxycyclohexanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 45A)

The title compound was synthesised following the same method described for compound 44A but using trans-4-diphenyltertbutylsilyloxycyclohexanecarbonyl chloride (prepared as described in EP 0352909) instead of cis-4-diphenyltertbutylsilyloxycyclohexanecarbonyl chloride. Flash chromatography eluent: petroleum ether - EtOAc 6:4. Yield: 87%.

^{1}H-NMR (δ): 0.89-1.87 (m, 18H), 1.93-2.75 (m, 10H), 3.14-3.47 (m, 4H), 3.51-3.71 (m, 1H), 5.05-5.28 (m, 1H), 6.50-6.60 (m, 2H), 7.02-7.48 (m, 11H), 7.52-7.70 (m, 6H), 8.03-8.24 (br, 1H).

b) (E)-1-[1-(4-Hydroxycyclohexanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the procedure described for the compound 44 but starting from compound 45A (44%).

^{1}H-NMR (δ): 1.00-2.05 (m, 9H), 2.07-2.27 (m, 2H), 2.38.-2.88 (m, 9H), 3.15-3.38 (m, 4H), 3.50-3.71 (m, 1H), 5.06-5.32 (m, 1H), 6.51-6.70 (m, 2H), 7.07-7.31 (m, 7H), 8.05-.8.32 (br, 1H).

Example 46

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

a) 7-Fluoro-2-methylquinoline (Compound 46A)

Compound 46A was obtained using the method described for Compound 25A, but using 3-fluoroaniline instead of 4-trifluoromethylaniline. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 75:25, affording 2.6g (61.1%) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 2.74 (s, 3H), 7.17-7.36 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.71-7.84 (m, 1H), 8.06 (d, 1H).

b) 2-Bromomethyl-7-fluoroquinoline (Compound 46B)

The title compound was prepared as described for Compound 5A, starting from Compound 46A instead of 6-fluoro-2-methylquinoline. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 85:15 to give, as a first eluted product, 1.95 g (61%) of the title compound and then 1.14 g of starting material 46A.

^{1}H-NMR (δ): 4.71 (s, 2H), 7.32-7.43 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.76-7.87 (m, 1H), 8.18 (d, 1H)

c) 7-Fluoro-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinylmethyl]-quinoline (Compound 46C)

Compound 46C was obtained in the same way as described for Compound 1C (procedure d) but using Compound 46B instead of 2-chloromethylquinoline. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 6:4 to give the title compound (41%).

^{1}H-NMR (δ): 2.68-2.96 (m, 4H), 3.22-3.39 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 6.48-6.66 (m, 2H), 7.02-7.22 (m, 3H), 7.24-7.39 (m, 1H), 7.62-7.88 (m, 3H), 8.098.31 (m, 2H).

d) 1-(7-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 46D)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (procedure e) starting from Compound 46C instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 7:3 to give the title compound (45%).

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.68 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 2.43-2.98 (m, 8H), 3.14-3.57 (m, 5H), 4.51-4.89 (br, 1H), 6.12-6.36 (m, 2H), 6.48-6.68 (m, 2H), 6.81-6.90 (m, 1H), 7.04-7.19 (m, 3H), 8.08-8.23 (br, 1H).

e) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 46D instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 7:3 affording the title compound (57%).

^{1}H-NMR (δ): 0.91-2.01 (m, 11H), 2.03-2.26 (m, 1H), 2.29-2.89 (m, 9H), 3.11-3.40 (m, 4H), 4.91-5.25 (m, 1H), 6.48-6.68 (m, 2H), 6.82-7.24 (m, 6H), 8.03-8.22 (br, 1H).

Example 47

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

To a solution of 0.053 g of the compound of Example 34 in 2.5 ml of anhydrous 1,2-DME was added 0.008 g of tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0), 0.018g of 97% phenylboric acid and 0.7 ml of K_2CO_3 aq. saturated solution. The mixture was stirred for 12 h under nitrogen and then diluted with H_2O (20 ml) and extracted with EtOAc (3x10 ml). The organic layer was washed with brine, dried (anhydrous Na_2SO_4) and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether – EtOAc 1 : 1) affording 0.010 g (10%) of the title compound as a thick oil.

^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.05 (m,11H), 2.05-2.30 (m, 1H), 2.30-2.90 (m, 9H), 3.05-3.35 (m, 4H), 4.90-5.35 (m, 1H), 6.45-6.70 (m, 2H), 7.00-7.25 (m, 4H), 7.30-7. 55 (m, 5H), 7.55-7.70 (m, 2H), 8.15 (b, 1H).

Example 48

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-2,3-dihydroindole-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

a) 2-[4-(4-Indolyl)-1-piperazinylcarbonyl]-indoline (Compound 48A)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1D (step f) but using 2-indolinecarboxylic acid instead of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid. The crude solid residue was stirred with Et_2O (30 ml) for 0,5 h at r.t. to afford 0.65 g (93,2%) of the title compound as an ivory solid.

^{1}H-NMR (δ): 3.05-3.45 (m, 5H), 3.45-3.65 (m, 1H), 3.65-4.00 (m, 8H), 3.054.40 (b, 1H), 4.60-4.80 (m,1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.70-6.95 (m, 2H), 6.95-7.25 (m, 5H), 8.20-8.50 (b, 1H).

b) 1-(2,3-Dihydroindole-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 48B)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1B (step h) but using compound 48A instead of Compound 1D.

The residue was purified by flash chromatography ($CHCl_3$– 2 N methanolic ammonia 100 : 1) affording the title compound (11.8%) as a thick oil.

^{1}H-NMR (δ): 2.30-2.80 (m, 4H), 2.80-3.10 (m, 1H), 3.10-3.50 (m, 7H), 3.90-4.15 (m, 1H), 4.20-5.00 (b, 1H), 6.50-6.80 (m, 4H), 6.90-7.20 (m, 5H), 8.10 (b, 1H)

c) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-2,3-dihydroindole-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 48B instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 6:4 affording the title compound (53%).

^{1}H-NMR (δ):1.00-2.05 (m, 10H), 2.10-2.32 (m, 1H), 2.32-2.95 (m, 5H), 2.95-3.45 (m,7H), 4.40-4.70 (m, 1H), 6.48-6.70 (m, 2H), 6.95-7.30 (m, 7H), 8.15 (b, 1H)

Example 49

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

a) 1-(8-Hydroxyquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 49A)

The title compound was synthesised following the reductive amination procedure described for Compound 35B, but using 2-formyl-8-hydroxyquinoline (commercial) instead of compound 35A. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether –

EtOAc- 2.5 N methanolic ammonia 1 : 9: 0.2) affording Compound 49A (74%).

^{1}H-NMR (δ): 2.71-2.93 (m, 4H), 3.23-3.41 (m, 4H), 3.88-4.03 (m, 2H), 6.50-6.63 (m, 2H), 7.0-7.49 (m, 6H), 7.71 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.10-8.45 (bs, 1H)

b) 1-(8-Methoxyquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 49B)

To a mixture of 0.08 g of freshly prepared sodium methoxide in 10 ml of anhydrous THF was added 0.50 g of compound 49A and the resulting solution was stirred for 0.5 hours at r.t.. 0.19 ml of iodomethane was added and the solution was stirred at reflux for 5 hours, cooled to r.t., poured into H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water, dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (73%).

^{1}H-NMR (δ): 2.73-2.90 (m, 4H), 3.21-3.38 (m, 4H), 4.00-4.14 (m, 2H), 6.50-6.65 (m, 2H), 7.00-7.14 (m, 4H), 7.35-7.48 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.22-8.34 (bs, 1H)

c) 1-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 49C)

The title compound was synthesised as reported in Example. 1 (step e) but using compound 49B instead of Compound 1C. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether – EtOAc- 3:7) affording the title compound (42%).

^{1}H-NMR (δ): 1.50-1.74 (m, 1H), 1.88-2.05 (m, 1H), 2.42-3.05 (m, 8H), 3.21-3.58 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 5.00 (bs, 1H), 6.50-6.70 (m, 5H), 7.02-7.19 (m, 3H), 8.18 (bs, 1H)

d) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 49C instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 7:3 affording the title compound (57%).

^{1}H-NMR (δ): 0.75-1.99 (m, 15H), 2.12-3.60 (m, 14H), 4.99-5.24 (m, 1H), 6.43-6.61 (m, 2H), 6.39-6.91 (m, 2H), 7.02-7.21 (m, 4H), 8.20 (bs, 1H)

Example 50

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

a) 2-Methyl-6-hydroxyquinoline (Compound 50A)

A suspension of 2-methyl-6-methoxyquinoline (1g) in 48% HBr (20 ml) was refluxed for 8 h. Afterwards, the cooled mixture was poured into 100 ml of water, alkalinised with 32% NaOH and extracted with ethyl acetate (2 x 20 ml). The organic layer was dried on anhydrous sodium sulphate and evaporated to dryness giving 0.83 g of the title compound which was used for the next step without further purification (91%).

^{1}H-NMR (δ): 1.31-2.05 (br, 1H), 2.75 (s, 3H), 7.02-7.30 (m, 3H), 7.81-7.98 (m, 2H).

b) 6-tert-Butoxycarbonyloxy-2-methyl-quinoline (Compound 50B)

A solution of Compound 50A (0.83g) and dimethylaminopyridine (0.64g) in THF (40ml) was cooled at 0-5°C; then di-tert-butyldicarbonate (1.2g) was added and the solution stirred at r.t. for 6h. Afterwards, the solvent was evaporated and the crude purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-EtOAc 6:4 affording 0.82 g (63%) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 1.55 (s, 9H), 2.78 (s, 3H), 7.22-7.34 (m, 1H), 7.51-7.62 (m, 2H), 7.95-8.07 (m 2 H).

c) 2-Bromomethyl-6-tert-butoxycarbonyloxyquinoline (Compound 50C)

The title compound was prepared as described for Compound 5A starting from Compound 50B (0.82 g) instead of 6-fluoro-2-methylquinoline. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-EtOAc 8:2 to give 0.57g of the title compound (54%).

^{1}H-NMR (δ): 1.58 (s, 9H), 5.78 (s, 2H), 7.50-7.69 (m, 3H), 8.03-8.19 (m, 2H)

d) 6-tert-Butoxycarbonyloxy-2-[4-(4-indolyl)-1-piperazinylmethyl]-quinoline (Compound 50D)

This compound was obtained in the same way as described for Compound 1C procedure (d) but using Compound 50C instead of 2-chloromethylquinoline. The crude was purified by flash chromatography eluting with methylene chloride-methanol 95:5 to give the title compound (37%).

^{1}H-NMR (δ): 1.36-1.71 (m, 9H), 2.71-3.00 (m, 4H), 3.23-3.42 (m, 4H), 3.86-4.02 (m, 2H), 6.49-6.66 (m, 2H), 7.00-7.21 (m, 3H), 7.48-7.71 (m, 3H), 7.98-8.36 (m, 3H).

e) 1-(6-tert-Butoxycarbonyloxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 50E)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (procedure e) starting from Compound 50D instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with dichloromethane-methanol 97:3 to give the title compound (52%).

^{1}H-NMR (δ): 1.48-1.73 (m, 11H), 1.81-1.98 (m, 1H), 2.42-3.01 (m, 8H), 3.17-3.52 (m, 5H), 6.41-6.53 (m, 3H), 6.65-6.78 (m, 2H), 7.02-7.18 (m, 3H), 8.09-8.24 (br, 1H)

f) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-tert-butoxycarbonyloxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 50F)

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 50E instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-EtOAc 1:1 to give the title compound (47%).

^{1}H-NMR (δ): 0.81-2.00 (m, 20H), 2.01-2.23 (m, 1H), 2.24-2.82 (m, 9H), 3.07-3.34 (m, 4H), 4.98-5.27 (m, 1H), 6.42-6.61 (m, 2H), 6.92-7.15 (m, 6H), 8.08-8.27 (br, 1H).

g) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

To a cooled solution of Compound 50F (86 mg) in CH_2Cl_2 (4 ml), 0.5 ml of 3.6 N HCl in diethyl ether was added and the resulting mixture heated at reflux for 5h. Then the solvent was removed under vacuum, the residue alkalinised with $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2 (2x 20 ml). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness. The crude was purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2-2N NH_3 in MeOH 95:5 to give the title compound (57%).

^{1}H-NMR (δ): 0.81-1.98 (m, 12H), 1.99-2.20 (m, 1H), 2.22-2.51 (m, 4H),2.52-2.78 (m, 5H), 3.10-3.31 (m, 4H), 5.05-5.25 (m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6.67-6.75 (m, 2H), 6.92-7.11 (m, 4H), 8.05-8.21 (br, 1H).

Example 51

1-(6-Bromo-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

a) 6-Bromo-2-[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1-piperazinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 51A)

The title compound was synthesized following the procedure described for compound 34D but using 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine as a starting material instead of 1-(4-indolyl)-piperazine.

The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether - EtOAc 70:30) to afford the title compound (44.4%) as a thick oil.

^{1}H-NMR (δ): 1.55 (s, 1H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.30-4.00 (m, 17H), 6.50-6.80 (m, 3H), 6.80-7.00 (m, 1H), 7.00-7.20 (m, 2H).

b) 1-(6-Bromo-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 51A instead of Compound 1B. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether –EtOAc 80 : 20) affording the title compound (69%) as a thick oil.

^{1}H-NMR (δ): 0.85-2.00 (m, 11H), 2.00-2.80 (m, 8H), 2.80-3.70 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.80 5.20 (m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6.70-7.15 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 2H),

Example 52

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

a) 1-(8-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 52A)

The title compound was synthesised as reported in Example 1 (step e) but using compound 49A instead of Compound 1C. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether – EtOAc 1 : 1) affording 0.15 g (30%) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 1.50-2.05 (m, 3H), 2.41-3.09 (m, 8H), 3.12-3.70 (m, 6H), 6.30-6.82 (m, 4H), 7.02-7. 24 (m, 4H), 8.15 (bs, 1H).

b) 1-(8-Cyclohexanecarbonyloxy-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine (Compound 52B)

A solution of 0.14 g of compound 52A, 0.20 ml of cyclohexanecarbonyl chloride and 0.41 ml of triethylamine in 5 ml of toluene was stirred at reflux for 0.5 hours, cooled to r.t.. The mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with 1 N NaOH, with H_2O, dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness in vacuo. The crude was purified by flash chromatography (petroleum ether – EtOAc 6:4) to afford 0.17 g (77%) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 0.78-2.05 (m, 24H), 2.05-2.90 (m, 8H), 2.97-3.38 (m, 4H), 4.94-5.07 (m, 1H), 6.45-6.62 (m, 2H), 6.85-7.24 (m, 6H), 8.15 (bs, 1H).

c) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

A mixture of 0.17 g of compound 52B, 0.075 g of lithium hydroxide monohydrate in 3 ml of THF and 0.2 ml of H_2O was stirred at r.t. for 12 hours, diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water, dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness in vacuo. The crude was purified by flash chromatography (petroleum ether – EtOAc 6 : 4) to afford 0.32 g (65%) of the title compound.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-1.95 (m, 14H), 2.15-2.58 (m, 6H), 2.91-3.48 (m, 6H), 5.38-5.57 (m, 1H), 6.45-6.62 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.02-7.20 (m, 4H), 8.15 (bs, 1H).

Example 53

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

a) 1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylcarbonyl)-piperazine (Compound 53A)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1D (step g) but using Compound 32B instead of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid and 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine instead of 1-(4-indolyl)-piperazine. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 6:4 to give of the title compound (69 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.60-1.81 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.11 (s; 3H), 2.66-2.89 (m, 2H), 2.93-3.17 (m, 4H), 3.61-3.98 (m,7H), 4.02-4.26 (m, 1H), 4.28-4.42 (br, 1H), 6.51-6.70 (m, 3H), 6.71-6.94 (m, 3H).

b) 1-(4-Fluoro-2-methoxy)-4-(6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 53B)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1B (step h) but using Compound 53A instead of Compound 1D. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 7:3 to give the title compound (86.5 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.45-1.67 (m, 1H), 1.80-1.97 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.46 (d, 2H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.63-2.91 (m, 4H), 2.99-3.18 (m, 4H), 3.31-3.52 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.71-4.84 (br, 1H), 6.41-6.52 (m, 1H), 6.53-6.70 (m, 2H), 6.75-6.94 (m, 3H).

c) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 53B instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 1:1 to give the title compound (80 %).

^{1}H-NMR (δ): 0.81-1.99, (m, 11H), 2.01-2.19 (m, 1H), 2.23-2.81 (m, 12H), 2.84-3.08 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.98-5.17 (m, 1H), 6.49-6.68 (m, 2H), 6.74-7.09 (m, 4H).

Example 54

1-[1-(3-Cyanaminopropionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)]-4-(4-indolyl)-piperazine

A mixture of 0.021 g of cyanamide, 0.1 g of K_2CO_3 and 0.75 ml of DMF was stirred for 1.5 h at 80°C, cooled at r.t.; afterwards, 0.04 g of Compound 27A was added with stirring at 80°C for further 6 h. After cooling at r.t., the reaction mixture was diluted with water (7 ml), stirred for 0.5 h and filtered recovering the precipitated solid. This was purified by flash chromatography (EtOAc - 2 N NH_3 sol. in methanol 96:4) to give 0.025g (56 %) of the title compound.

191

^{1}H-NMR (δ): 1.25-1.65 (m, 1H), 2.00-2.85 (m, 11H), 2.85-3.65 (m, 6H), 5.10 (b, 1H), 5.70 (b, 1H), 6.40-6.55 (m, 2H), 6.90-7.25 (m, 7H), 8.10 (s, 1H).

Example 55

1-(5-Chloro-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

a) 1-Benzoyl-5-chloro-2-cyano-1,2-dihydroquinoline (Compound 55A)

The title compound was prepared as described for compound 32A, but starting from 5-chloroquinoline (WO 01/44247) instead of 6-methylquinoline. (67%).

^{1}H-NMR (δ): 6.13-6.22 (m, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.18-7.51 (m, 6H).

b) 5-Chloroquinoline-2-carboxylic acid (Compound 55B)

Compound 55B was obtained in the manner described for compound 32B, but using compound 55A instead of compound 32A. The crude was used without additional purification. (63%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ): 6.15-7.01 (bs; 1H), 7.60-7.81 (m, 2H), 7.92-8.18 (m, 2H), 8.48 (d, 1H)

c) 5-Chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid (Compound 55C)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (step e) starting from Compound 55B instead of Compound 1D. The crude was used without further purification to give the title compound (78%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ): 1.87-2.20 (m, 2H), 2.67-2.88 (m, 2H), 3.99-4.18 (m, 1H), 5.12-5.82 (br, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H).

d) 1-(5-Chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylcarbonyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine (Compound 55D)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1D (step g) but using Compound 55C instead of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - EtOAc 6:4 to give the title compound (79 %).

92

^{1}H-NMR (δ): 1.59-1.71 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 1H), 2.60-2.82 (m, 1H), 2.92-3.12 (m, 5H), 3.55-3.96 (m, 7H), 4.11-4.23 (m, 1H), 4.61-4.74 (br, 1H), 6.506.78 (m, 4H), 6.80-7.04 (m, 2H).

e) 1-(5-Chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine (Compound 55E)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1B (step h). The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 1:1 to give the title compound (53 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.79 (m, 1H), 1.81-2.09 (m, 1H), 2.24-3.64 (m, 13H), 3.84 (s, 3H), 4.55 4.91 (br, 1H),6.31-6.75 (m, 4H), 6.77-7.04 (m, 2H).

f) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-5-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 55E instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 65:35 to give the title compound (67 %).

^{1}H-NMR (δ): 0.76-3.49 (m, 25H), 3.80 (s, 3H), 4.90-5.34 (m, 1H), 6.47-6.63 (m, 2H), 6.80 6.91 (m, 1H), 7.08-7.32 (m, 3H).

Example 56

1-[5-Chloro-1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 55E instead of Compound 1B, using 4-methoxybenzoyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride, toluene instead 1,2-dichlorometane and refluxing for 1 hour. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 6:4 to give the title compound (28 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.94-2.12 (m, 1H), 2.13-2.39 (m, 1H), 2.44-3.08 (m, 12H), 3.79, 3.88 (2s, 6H), 4.89-5.08 (br, 1H), 6.51-6.66 (m, 3H), 6.72-6.91 (m, 4H), 7.11 (d, 1H), 7.24-7.39 (m, 2H).

93

Example 57

1-(7-Chloro-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

a) 2-Bromomethyl-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 57A)

The title compound was prepared as described for Compound 5A but using 7-chloro-2-methylquinoline instead of 6-fluoro-2-methylquinoline. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether - EtOAc gradient from 100 : 5 to 100 : 10) to afford Compound 57A (42%) as a white solid.

^{1}H-NMR (δ): 4.70 (s, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.18 (d, 1H).

b) 7-Chloro-2-[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1-piperazinylmethyl]-quinoline (Compound 57B)

The title compound was prepared as described for Compound 1D (step d) but using Compound 57A instead of 2-chloromethylquinoline. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether - EtOAc 70:30) to afford Compound 57B (42.3%) as an orange solid.

^{1}H-NMR (δ): 2.65-2.85 (m, 4H), 2.90-3.20 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.456.65 (m, 2H), 6.75-6.95 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.55-7.80 (m, 2H), 8.00-8.20 (m, 2H).

c) 1-(7-Chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine (Compound 57C)

The title compound was synthesised following the procedure reported for Compound 1B (step e) starting from compound 57B instead Compound 1C. The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether – EtOAc 60:40) affording Compound 57C (42%) as an orange oil.

^{1}H-NMR (δ): 1.32-1.65 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.322.65 (m, 4H), 2.65-2.95 (m), 6.80-7.00 (m, 2H).

d) 1-(7-Chloro-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 57C instead of

Compound 1B. The residue was purified by flash chromatography ($CHCl_3$-2 N methanolic ammonia 100 : 5) affording the title compound (52.1%) as a thick oil.
^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.20 (m,12H), 2.20-2.80 (m, 9H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.92 (s,3H), 4.80-5.20 (m,1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.75-6.95 (m, 2H), 7.03-7.25 (m, 2H).

Example 58

3-Benzyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperidine (upper TLC Rf diastereomer)

The title compound was synthesised using the methodology described in Example 35 using Intermediate 35B and 3-benzylpiperidine (WO 97/23458) instead of 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine. Eluent: EtOAc - MeOH 95:5. Yield: 35%.
^{1}H-NMR (δ): 0.82-3.48 (m, 28H), 4.88-5.32 (m, 1H), 6.85-7.42 (m, 9H).

Example 59

3-Benzyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperidine (lower TLC Rf diastereomer)

The title compound was isolated as the lower Rf diastereomer during the purification of Compound 58. Eluent: EtOAc-MeOH 95:5. Yield: 13%.
^{1}H-NMR (δ): 0.82-1.41 (m, 6H), 1.42-2.01 (m, 11H), 2.17- 3.01 (m, 9H), 3.23-3.52 (m, 2H), 5.02-5.32 (m, 1H), 6.88-7.42 (m, 9H).

Example 60

The following compounds were synthesised using the methodology described in Example 35 but in a parallel synthesis fashion using dichloromethane instead of chloroform as solvent and using the appropriate basic head instead of 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine. After making alkaline and dilution with CH_2Cl_2, the aqueous layer was removed by filtering on solid phase extraction (SPE) cartridges. The organic layer was evaporated to dryness in vacuo and the crude purified by flash chromatography using conventional techniques or parallel flash chromatography techniques (QUAD3™ from Biotage) (eluent shown):

Example 60A

1-(4-Chloro-2-*i*-propoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-(4-chloro-2-*i*-propoxyphenyl)-piperazine (Martin, G.E. et al., *J. Med. Chem.* 32, 1052-1056, (1989)).
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 7:3. Yield: 72.7%.
^{1}H-NMR (δ): 0.85-3.52 (m, 31H), 4.41-4.69 (m, 1H), 5.05-5.23 (m, 1H), 6.80-6.95 (m, 3H), 7.05-7.15 (m, 4H).

Example 60A1

1-(5-Chloro-2-fluorophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-(5-chloro-2-fluorophenyl)-piperazine (WO 01/05765).
Flash chromatography eluent: petroleum ether – EtOAc 8:2. Yield: 50%.
^{1}H-NMR (δ): 0.79-1.99 (m, 11H), 2.01-2.18 (m, 1H), 2.20-2.81 (m, 9H), 2.91-3.18(m, 4H), 4.98-5.21 (m, 1H), 6.77-7.01 (m, 3H), 7.02-7.25 (m, 4H).

Example 60A2

1-[4-(2,1,3-Benzothiadiazolyl)]-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroqui-noline-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-[4-(2,1,3-benzothiadiazolyl]-piperazine (US 4831031).
Flash chromatography eluent: petroleum ether – EtOAc 1:1. Yield: 55%.
^{1}H-NMR (δ): 0.75-1.88 (m, 11H), 1.99-2.08 (m, 1H), 2.25-3.01 (m, 9H), 3.31-3.82 (m, 4H), 5.00-5.37 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.09-7.32 (m, 4H); 7.44-7.64 (m, 2H).

Example 60A3

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-ethoxy-4-fluorophenyl)-piperazine

From 1-(2-ethoxy-4-fluorophenyl)-piperazine.

Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 6:4. Yield: 44.8%.

^{1}H-NMR (δ): 0.85-1.87 (m, 13H), 1.88-2.21 (m, 2H), 2.22-2.81 (m, 8H), 2.82-3.21 (m, 4H), 4.08 (q, 2H), 4.95-5.23 (m, 1H), 6.48-6.61 (m, 3H), 6.73-6.91 (m, 1H), 7.03-7.30 (m, 4H).

Example 60A4

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-4-hydroxyphenyl)-piperazine

From 1-(4-hydroxy-2-methoxyhenyl)-piperazine.

Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 6:4. Yield: 58%.

^{1}H-NMR (δ): 0.85-1.87 (m, 13H), 1.88-2.21 (m, 2H), 2.22-2.81 (m, 8H), 2.82-3.21 (m, 4H), 4.08 (q, 2H), 4.95-5.23 (m, 1H), 6.48-6.61 (m, 3H), 6.73-6.91 (m, 1H), 7.03-7.30 (m, 4H).

Example 60A5

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(7-methoxy-4-indolyl)-piperazine

From 1-(7-methoxy-4-indolyl)-piperazine.

Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc – 2 N methanolic ammonia 8:2:0.3.

^{1}H-NMR (δ□ : 0.80-2.80 (m, 21H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 5.10 (b, 1H), 6.40-6.55 (m, 3H), 7.00-7.30 (m, 5H), 8.45 (b, 1H).

The starting piperazine was obtained as follows:

a) 4-Amino-7-methoxyindole (Compound 60A5-A)

A mixture of 0.06 g of 4-nitro-7-methoxyindole (N. Roué et al, *Heterocycles* 43, 263-267), 0.003 g of 10% Pd-C and 8 ml of EtOH was hydrogenated in a Parr apparatus at 30 p.s.i. (206910 pascals). The catalyst was filtered off and the solution was evaporated to dryness in vacuo affording the title compound (0.04 g, 80%), which was used in the next step without further purification..

^{1}H-NMR (δ): 1.65-3.70 (b, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.30 (d, 1H), 6.406.55 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 8.35 (b, 1H)

b) 1-(7-Methoxy-4-indolyl)-piperazine (Compound 60A5-B)

The title compound was prepared as described for Compound 35A13-B starting from Compound 60A5-A instead of Compound 35A13-A. The crude was purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2 – 2 N methanolic ammonia 90:10 to give the title compound (23%).

^{1}H-NMR (δ): 2.65-3.60 (m, 9H), 3.90 (s, 3H), 6.40-6.60 (m, 3H), 7.15 (dd, 1H), 8.40 (b, 1H).

Example 60A6

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-pyrazinyl)-piperazine

From 1-(2-pyrazinyl)-piperazine (commercial)

Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 7:3. Yield: 44%.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-2.11 (m, 12H), 2.12-3.21 (m, 9H), 3.22-3.76 (m, 9H), 5.05-5.31 (m, 1H), 7.03-7.30 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 8.32 (dd, 2H).

Example 60A7

1-(2-Cyano-4-nitrophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-(2-cyano-4-nitrophenyl)-piperazine (CA vol.97, 1982, 109953s)

Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 1:1. Yield: 64%.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.01 (m, 11H), 2.11-2.89 (m, 10H), 3.403.59 (m, 4H), 5.01-5.21 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.03-7.27 (m, 4H), 8.24 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H).

Example 60A8

1-[4-(2,1,3-Benzoxadiazolyl)]-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquino-line-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-[4-(2,1,3-benzoxadiazolyl)-piperazine (EP 0189612).
Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc 1:1. Yield: 86%.
^{1}HNMR (δ): 0.81-2.01 (m, 11H), 2.04-2.21 (m, 1H), 2.25-2.87 (m, 9H), 3.41-3.66 (m, 4H), 4.98-5.28 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.98-7.48 (m, 6H).

Example 60A9

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-5-trifluoromethylphenyl)-piperazine

From 1-(2-methoxy-5-trifluoromethylphenyl)-piperazine (EP 0156443) CA:104, P129918a.
Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc 6:4. Yield: 86%.
^{1}H-NMR (δ): 0.84-2.21 (m, 12H), 2.28-2.87 (m, 9H), 3.92-3.26 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 4.99-3.31 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.04-7.35 (m, 6H).

Example 60A10

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)]-piperazine

From 1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)-piperazine.
Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc 1:1. Yield: 45%.
^{1}H-NMR (δ): 0.81-2.17 (m, 16H), 2.20-2.92 (m, 15H), 3.65-4.92 (m, 1H), 4.89-5.21 (m, 1H), 7.02-7.28 (m, 7H), 7.57-7.77 (m, 1H).

Example 60A11

1-(7-Chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-piperazine (Commercial).
Flash chromatography: CH_2Cl_2 – EtOAc 7:3. Yield: 45%.
^{1}H-NMR (δ): 0.74-2.21 (m, 12H), 2.25-2.88 (m, 8H), 2.90-3.21 (m, 4H), 4.18-4.89 (m, 4H), 4.96-5.38 (m, 1H), 6.43-6.69 (m, 2H), 7.04-7.32 (m, 5H).

Example 60A12

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-pyridyl)-piperazine

From 1-(4-pyridyl)-piperazine (Regnier et al. *Arzneim. Forsch.* 24, 12, 1974).
Flash chromatography: CH_2Cl_2 – MeOH 9:1. Yield: 79%..
^{1}H-NMR (δ): 0.71-2.02 (m, 11H), 2.04-2.81 (m, 10H), 3.35-3.61 (m, 4H), 5.02-5.21 (m, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.97-7.31 (m, 4H), 8.17 (d, 2H).

Example 60A13

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[4-(6,7-dimethoxyquinazolinyl)]-piperazine

From 1-[4-(6,7-dimethoxyquinazolinyl)]-piperazine (CA 70 68419 (1969)
Flash chromatography : EtOAc – MeOH 98:2. Yield: 81%.
^{1}H-NMR (δ): 0.75-1.89 (m, 11H), 1.91-2.12 (m, 1H), 2.19-3.17 (m, 9H), 3.79-4.24 (m, 10H), 7.07 (s, 1H), 7.14-7.39 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

Example 61

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

a) 1-Cyclohexanecarbonyl-2-methoxycarbonyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 61A)

Into a solution of 1-cyclohexanecarbonyl-2-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (2.6 g) in acetic anhydride (3.7 ml) a solution of 37% HNO_3 (0.94 ml) and Ac_2O was dropped. The resulting mixture was stirred at 60°C for 4 h. Afterwards, the solution was poured into 200 ml of water and extracted with ethyl acetate (2 x 60 ml). The organic layer was dried on anhydrous sodium sulphate and evaporated to dryness. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 7:3 giving 1.8g of the title compound (60%).
^{1}H-NMR (δ): 0.89-2.10 (m, 11H), 2.49-2.89 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 5.01-5.18 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 8.03-8.22 (m, 2H).

b) 2-Hydroxymethyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 61B)

To a solution of 0.8 g of Compound 61A in 15 ml of anhydrous THF stirred at 0-5°C was added 1.2 ml of 2 M $LiBH_4$ in THF; then the mixture was stirred at r.t. for 6 h. Afterwards, the reaction was diluted with an aqueous saturated solution of ammonium chloride (20 ml), extracted with EtOAc (2x50 ml), dried on sodium sulphate and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2 - MeOH 95:5 affording 0.3 g of the title compound (62%).

^{1}H-NMR (δ): 1.48-1.81 (m, 1H), 1.92-2.11 (m, 1H), 2.74-2.94 (m, 2H), 3.45-3.61 (m, 2H), 3.65-3.85 (m, 1H), 4.94-5.41 (bs, 1H), 6.48 (dd, 1H), 7.81-8.01 (m, 2H).

c) 2-Bromomethyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 61C)

A solution of Compound 61B (0.3 g), triphenylphosphine (0.42 g) and CBr_4 (0.86g) in CH_2Cl_2 (40 ml) was stirred at r.t. for 12 h. Then the solvent was evaporated and the crude purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2 - MeOH 95:5 giving 0.24 g of the title compound (60%).

^{1}H-NMR (δ): 1.65-1.83 (m, 1H), 1.99-2.19 (m, 1H), 2.74-2.94 (m, 2H), 3.18-3.42 (m, 2H), 3.55-3.74 (m, 1H), 6.47 (dd, 1H), 7.83-8.02 (m, 2H).

d) 1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 61D).

A mixture of Compound 61C (110 mg), 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine (85 mg) and K_2CO_3 was heated for 30 min at 200°C. Afterwards, the reaction was diluted with H_2O (10 ml) and extracted with EtOAc (2x 20 ml).

The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 1:1 affording 60 mg of the title compound (38%).

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.71 (m, 1H), 1.91-2.09 (m, 1H), 2.32-3.31 (m, 12H), 3.51-3.73 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.52-5.95 (br, 1H), 6.41-6.51 (m, 1H), 6.52-6.68 (m, 2H), 6.83-6.95 (m, 1H), 7.82-7.95 (m, 2H).

e) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 61D instead of

Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - EtOAc 1:1 to give the title compound (47%).
^{1}H-NMR (δ): 0.70-3.12 (m, 23H), 3.13-3.41 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.82-5.03 (m, 1H), 6.42-6.71 (m, 1H), 6.72-6.98 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 1H), 8.03-8.21 (m, 2H).

Example 62

The following compounds were synthesised using the methodology described in Example 35 but in a parallel synthesis fashion using dichloromethane instead of chloroform as solvent and using the appropriate basic head instead of 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine. After making alkaline and dilution with CH_2Cl_2, the aqueous layer was removed by filtering on solid phase extraction (SPE) cartridges. The organic layer was evaporated to dryness in vacuo and the crude purified by flash chromatography using conventional techniques or parallel flash chromatography techniques (QUAD3™ from Biotage) (eluent shown):

Example 62A

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-ethyl-4-indolyl)-piperazine

From 1-(1-ethyl-4-indolyl)-piperazine.
Flash chromatography: petroleum ether-EtOAc 8:2.
^{1}H-NMR (δ): 0.80-1.88 (m, 14H), 1.89-2.11 (m, 1H), 2.21-2.95 (m, 9H), 2.96-3.42 (m, 4H), 4.11 (q, 2H), 4.99-5.30 (m, 1H), 6.35-6.61 (m, 2H), 6.95-7.32 (m, 7H).

The starting piperazine was obtained as following:

a) 1-tert-Butoxycarbonyl-4-(1-ethyl-4-indolyl)-piperazine (Compound 62A-A)

The title compound was prepared as described in Example 35A25-A using ethyl bromide instead of acetyl chloride.

b) 1-(1-Ethyl-4-indolyl)-piperazine (Compound 62A-B)

The title compound was prepared as described in Example 35A25-B using Compound 62A-A instead of Compound 35A25-B.
^{1}H-NMR (δ): 1.42 (t, 3H), 3.12-3.33 (m, 8H), 4.15 (q, 2H), 4.99-5.30 (m, 1H), 6.38 (dd,

1H), 6.62 (dd, 1H), 6.99-7.20 (m, 3H).

Example 62A1

1-(2-Bromo-5-methoxybenzyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquino-line-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-(2-bromo-5-methoxybenzyl)-piperazine (CA 2188484).
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 7:3. Yield: 63%.
^{1}H-NMR (δ): 0.78-1.99 (m, 11H), 2.00-2.21 (m, 1H), 2.22-2.95 (m, 13H), 3.45-3.62 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.92-5.21 (m, 1H), 6.61-6.75 (m, 1H), 6.98-7.24 (m, 5H), 7.31-7.48 (m, 1H).

Example 62A2

1-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-piperazine (US 5859014).
Flash chromatography : petroleum ether – EtOAc 8:2 . Yield:65%.
^{1}H-NMR (δ): 0.79-3.42 (m, 25H), 3.87 (s, 3H); 4.88-5.38 (m,1H), 6.71-6.97 (m, 3H), 7.04-7.31 (m, 4H).

Example 62A3

1-(4-Chloro-2-ethoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

From 1-(4-chloro-2-ethoxyphenyl)-piperazine.
Flash chromatography : petroleum ether – EtOAc 8:2. Yield: 58%.
^{1}H-NMR (δ): 0.79-1.18 (m, 11H), 1.19-2.20 (m, 1H), 2.22-2.84 (m, 9H), 2.883.24 (m, 4H), 4.05 (q, 2H), 4.98-5.28 (m, 1H), 6.69-6.90 (m, 3H), 7.08-7.38 (m, 4H).

Example 62A4

103

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-*i*-propoxyphenyl)-piperazine

From 1-(4-fluoro-2-*i*-propoxyphenyl)-piperazine (EP 102985).
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 8:2. Yield: 58%.
^{1}H-NMR (δ): 0.78-1.92 (m, 16H),1.93-2.17 (m 2H), 2.18-2.76 (m, 9H), 2.77-3.34 (m, 4H), 4.48-4.62 (m, 1H), 5.03-5.28 (m, 1H), 6.49.-6.63 (m, 2H), 6.786.84 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 4H).

Example 62A5

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(7-methyl-4-indolyl)-piperazine

From 1-(7-methyl-4-indolyl)-piperazine.
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 7:3. Yield: 54%.
^{1}H-NMR (δ): 0.81-1.82 (m,11H), 1.83-2.04 (m, 1H), 2.34-2.99 (m, 12H), 3.00-3.42 (m, 4H), 5.01-5.31 (m, 1H), 6.41-6.61 (m, 2H), 6.83-7.93 (m, 1H), 7.05-7.34 (m, 5H), 8.06-8.27 (br, 1H).

The starting piperazine was obtained as following:

a) 4-Amino-7-methylindole (Compound 62A5-A)

The title compound was synthesised using the methodology described in Example 35A1 using 7-methyl-4-nitroindole (J. Bergman et al, *Tetrahedron* 46, 6085-6112 (1990)) instead of 2-methyl-4-nitroindole. Yield: 91%.
^{1}H-NMR (δ): 2.46 (s, 3H), 3.69-4.02 (br, 2H), 6.25 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.14 (dd 1H), 8.01-8.13 (br, 1H).

b) 1-(7-Methyl-4-indolyl)-piperazine (Compound 62A5-B)

The title compound was synthesised using the methodology described in Example 35A1 (step b) using Compound 62A5-A instead of Compound 35A1-A. The crude was purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2 – 2 N methanolic ammonia 9:1 to give the title compound (60%).

104

^{1}H-NMR (δ): 2.47 (s, 3H), 2.99-3.35 (m, 9H), 6.45-6.52 (m 2H), 6.87 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 8.03-8.18 (br, 1H).

Example 62A6

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-phenoxy)-piperidine

From 4-(2-methoxyphenoxy)-piperidine.
Flash chromatography: petroleum ether - EtOAc 6:4. Yield: 48%.
^{1}H-NMR (δ): 0.75-3.43 (m, 25H), 3.81 (s, 3H), 4.08-4.32 (m, 1H), 5.06-5.22 (m, 1H), 6.81.7.00 (m, 4H), 7.11-7.28 (m, 4H).

Example 63

1-[6-(5-Acetyl-2-thienyl)-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the procedure described for the compound of Example 47 but starting from the Compound of Example 51 instead of the compound of Example 34 and using 5-acetylthiophen-2-boronic acid instead of phenylboronic acid. Flash chromatography: petroleum ether- EtOAc 3:7. Yield: 48%.
^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.25 (m, 12H), 2.55 (s,3H), 2.25-3.20 (m, 13H), 3.80 (s, 3H), 4.85-5.40 (m, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.80-6.95 (m, 1H), 7.05-7.40 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 2H), 7.68 (d,1H).

Example 64

1-[1-Cyclohexanecarbonyl-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoli-ne-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the procedure described for the compound of Example 47 but starting from the Compound of Example 51 instead of the compound of Example 34 and using 3,5-dimethylisoxazole-4-boronic acid instead of phenylboronic acid.

105

Yield: 48%.

^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.25 (m, 12H), 2.30 and 2.43 (2s, 6H), 2.25-3.20 (m, 13H), 3.80 (s, 3H), 4.80-5.40 (m, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.75-6.95 (m, 1H), 7.00-7.20 (m, 3H).

Example 65

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

a) 1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(7-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylcarbonyl)-piperazine (Compound 65A)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1D (step g) but using 7-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid (US 4461896) instead of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid and 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine instead of 1-(4-indolyl)-piperazine. The residue was purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2 – EtOAc 8:2 to giving the title compound (72 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.60-1.85 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.60-3.40 (m, 7H), 3.65-4.05 (m, 7H), 4.20-4.35 (m, 1H), 6.50-6.75 (m, 4H), 6.80-7.20 (m, 2H).

b) 1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(7-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 65B)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1B (step h) but using Compound 65A. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 5:5 to give the title compound (81%).

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.75 (m, 1H), 1.75-2.00 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.35-3.80 (m, 13H), 3.85 (s, 3H), 4.60 (b, 1H), 6.30-6.50 (m, 2H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.80-6.95 (m, 2H).

c) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 65B instead of Compound 1B. Yield: 100%.

^{1}H-NMR (δ) : 0.80-3.30 (m, 28H), 3.80 (s, 3H), 5.08 (b, 1H), 6.50-6.65 (m, 2H), 6.75-7.15 (m, 4H).

Example 66

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

a) *cis*-1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylcarbonyl)-piperazine (Compound 66A)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1D (step g) but using cis-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid (obtained by hydrolysis with aq. NaOH in MeOH from the corresponding methyl ester (US 5616586)) instead of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid and 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine instead of 1-(4-indolyl)-piperazine. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - EtOAc 1:1 to giving the title compound (72 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.30-2.00 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.90-4.50 (m, 14H), 6.55-7.25 (m, 7H).

b) *cis*-1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 66B)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1B (step h) but using Compound 66A. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 6:4 to give the title compound (77 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.20-2.00 (m, 5H), 2.30-3.75 (m, 12H), 3.85 (s, 3H), 4.60 (b, 1H), 6.45-6.70 (m, 4H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.10 (d, 1H).

c) cis-1-(1-Cyclohexanecarbonyl-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 66B instead of Compound 1B. Yield: 100%.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-3.30 (m, 27H), 3.80 (s, 3H), 5.10 (b, 1H), 6.50-6.65 (m, 2H), 6.75-6.90 (m, 1H), 7.00-7.35 (m, 4H).

Example 67

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

a) 2,8-Dimethylquinoline (Compound 67A)

The title compound was prepared as reported for Compound 25A but using 2-methylaniline instead of 4-trifluoromethylaniline. Flash chromatography: petroleum ether – EtOAc 92:8. Yield: 38%.

b) 8-Methyl-2-formylquinoline (Compound 67B)

A suspension of SeO_2 (6.66 g) and of Compound 67A (3.87 g) in EtOH (40 ml) was refluxed for 24 h. The reaction mixture was cooled to r.t.. The precipitated solid was filtered off, the solvent evaporated under vacuum and the crude was taken up with 2 N HCl (50 ml) and THF (200 ml) and stirred for 1 h. Afterwards, the mixture was diluted with water, alkalinised with $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc. The organic layer was dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness affording the title compound used in the next step without further purification. Yield: 48%.

c) 1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(8-methylquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 67C)

The title compound was synthesised using the same methodology described in Example 35A using Compound 67B instead of Compound 35A-B and 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 7:3. Yield: 62 %.

d) 1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(8-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 67D)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (procedure e) starting from Compound 67C instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - EtOAc 7:3 to give the title compound (54%).

e) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 67D instead of Compound 1B stirring at reflux in toluene. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - EtOAc 6:4 to give the title compound (80%).

Example 68A

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

To a suspension of 2-pyrrolecarboxylic acid (0.109g) in CH_2Cl_2 (1 ml) was added through a syringe 2 ml of a 2.5 M solution of oxalyl chloride in CH_2Cl_2 followed after 30 min. by 0.020 ml of DMF. After 18 h stirring at r.t., the solution was evaporated (t = 40°C; p = 77000 pascals). To ensure the complete removal of oxalyl chloride the procedure of evaporation was repeated twice after having added CH_2Cl_2. The residue was dissolved in 1.85 ml of CH_2Cl_2 and added to a suspension of Compound 1B (0.084 g) and 4 eq. of polymer supported DIPEA. After 18 h stirring the mixture was filtered to remove the polymer supported DIPEA and the solution so obtained was filtered on cationic exchange resin (Mega Bond Elut®, Bonded Phase SCX), washing with a solution of NH_3 in MeOH (about 3%), evaporating the desired eluted fraction. The residue was purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2 - MeOH 99.5:0.5 to 90:10 to give the title compound.
$[M+H]^+ = 440.3$
^{1}H-NMR (DMSO, 400MHz, δ): 1.60-1.75 (m, 1H), 2.15-2.34 (m, 2H), 2.40-2.78 (m, 7H), 3.02-3.17 (m, 4H), 4.85-4.96 (m, 1H), 5.65-5.73 (m, 1H), 5.88-5.94 (br, 1H), 6.31-6.38 (br, 1H), 6.40-6.45 (m, 1H), 6.81-6.86 (br, 1H), 6.90-7.15 (m, 5H) 7.19-7.24 (br, 1H), 7.25-7.31 (br, 1H), 10.92-11.03 (br, 1H), 11.73 (br, 1H).

The following compounds were synthesized in the like manner using the proper carboxylic acid instead of 2-pyrrolecarboxylic acid. When necessary, after the filtration on the resin a further purification by flash chromatography was carried out (eluent: CH_2Cl_2 - MeOH gradient from 99.5:0.5 to 90:10). NMR spectra were registered at 400 MHz in DMSO.

Example 68A1

1-[1-(4-Dimethylaminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 494.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.73-1.85 (m, 1H), 2.15-2.34 (m, 2H), 2.45-2.82 (m, 7H), 2.88 (m, 6H), 3.08-3.17 (m, 4H), 4.73-4.85 (m, 1H), 6.31-6.38 (br, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.52 (d, 2H), 6.57-6.63 (m, 1H), 6.85-7.03 (m, 4H), 7.10 (d, 2H), 7.15-7.23 (br, 2H), 10.92-11.03 (br, 1H).

Example 68A2

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-phenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 465.3$

Example 68A3

1-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 476.2$

^{1}H-NMR (δ): 1.63-1.75 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.30-2.45 (m, 1H), 2.45-2.82 (m, 7H), 2.88 (m, 6H), 3.00-3.17 (m, 4H), 4.73-4.85 (m, 1H), 6.31-6.38 (br, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.52 (d, 2H), 6.57-6.63 (m, 1H), 6.85-7.03 (m, 4H), 7.10 (d, 2H), 7.15-7.23 (br, 2H), 10.9211.03 (br, 1H).

Example 68A4

1-[1-(2-Chlorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 485.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.51-1.70 (m, 1H), 2.20-2.83 (m, 9H), 2.92-3.16 (m, 4H), 5.04-5.16 (m, 1H), 6.26-6.44 (m, 2H), 6.71-7.60 (m, 11H), 10.92-11.03 (br, 1H).

Example 68A5

1-[1-(4-Chlorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 485.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.61-1.77 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.29-2.81 (m, 8H), 2.97-3.17, (m, 4H), 4.71-4.88 (m, 1H), 6.31-6.35 (m, 1H), 6.37-6.47 (m, 1H), 6.56-6.69 (m, 1H), 6.86-7.08 (m, 4H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.33-7.38 (m, 2H), 10.94-11.01 (br, 1H).

Example 68A6

1-[1-(3-Chlorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 485.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.65-1.76 (m, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.32-2.84 (m, 8H), 3.01-3.16 (m, 4H), 4.74-4.81 (m, 1H), 6.56-6.41 (m, 2H), 6.67-6.78 (m, 1H), 6.86-7.09 (m, 4H), 7.16-7.35 (m, 4H), 7.39-7.49 (m, 2H), 10.95-11.04 (br, 1H).

Example 68A7

1-[1-(5-Benzo[1,3]dioxolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 495.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.66-1.82 (m, 1H), 2.16-2.86 (m, 9H), 3.01-3.19 (m, 4H), 4.72-4.88 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 6.31-6.49 (m, 2H), 6.66-6.84 (m, 4H), 6.92-7.12 (m, 4H), 7.18-7.32 (m, 2H), 10.94-11.02 (br, 1H).

Example 68A8

1-(1-Cyclopropylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 415.3$

^{1}H-NMR (δ): 0.76-1.05 (m, 4H),1.45-1.63 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.24-2.79 (m, 8H), 2.97-1.13 (m, 4H), 4.79-4.96 (m, 1H), 6.31-6.49 (m, 2H), 6.86-7.40 (m, 7H), 10.91-11.03 (br, 1H).

Example 68A9

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 417.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.14 (d, 6H), 1.37-1.56 (m, 1H), 1.2.07-2.17 (m, 1H), 2.24-2.71 (m, 8H), 2.96-3.15 (m, 5H), 4.84-4.98 (m, 1H), 6.32-6.44 (m, 2H), 6.91-7.06 (m, 2H), 7.12-7.32 (m, 5H), 0.91-11.03 (br, 1H).

Example 68A10

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 419.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.46-1.64 (m, 1H), 2.11-2.73 (m, 9H), 2.99-3.10 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.72-4.88 (m, 1H), 6.29-6.44 (m, 2H), 6.90-7.11 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 4H), 7.31-7.44 (m, 1H), 10.92-11.03 (br, 1H).

Example 68A11

1-(2-Cyclopropylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)piperazine

$[M+H]^+$ = 429.3

^{1}H-NMR (δ): 0.21--0.04 (m, 1H), 0.03-0.11 (m, 1H), 0.25-0..45 (m, 2H), 0.84-0.95 (m, 1H), 1.41-1.58 (m, 1H), 2.06-2.35 (m, 4H), 2.42-2.70 (m, 7H), 3.00-3.14 (m, 4H), 4.81-5.02 (m; 1H), 6.31-6.49 (m, 2H), 6.88-7.02 (m, 2H), 7.11-7.34 (m, 5H), 10.91-11.00 (br, 1H).

Example 68A12

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]piperazine

$[M+H]^+$ = 431.3

^{1}H-NMR (δ): 0.9 (s, 6H), 1.45-1.63 (m, 1H), 1.85-2.48 (m, 8H), 2.55-3.75 (m, 4H), 2.98-3.15 (m, 4H), 4.85-5.04 (m, 1H), 6.31-6.50 (m, 2H), 6.90-7.35 (m, 7H), 10.91-11.03 (br, 1H).

Example 68A13

1-(2-Furoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+$ = 441.3

^{1}H-NMR (δ): 1.66-1.82 (m, 1H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.51-2.80 (m; 7H), 2.90-3.15 (m, 4H), 4.75-4.88 (m, 1H), 6.23-6.61 (m, 4H), 6.81-7.15 (m, 5H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.60-6.70 (m, 1H), 10.94-11.02 (br, 1H).

Example 68A14

1-(4-Indolyl)-4-[1-(5-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+$ = 442.2

^{1}H-NMR (δ): 1.54-1.73 (m, 1H), 2.25-2.51 (m, 2H), 2.68-2.81 (m, 7H), 3.12-3.31 (m, 4H), 4.80-5.05 (m, 1H), 6.35-6.61 (m, 3H), 6.80-7.31 (m, 8H), 10.96-11.04 (br, 1H).

112

Example 68A15

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-tetrahydrofurylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 445.3$

Example 68A16

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-tetrahydrofurylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 445.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.34-2.41 (m, 9H), 2.51-2.70 (m, 5H), 2.98-3.15 (m, 4H), 3.61-3.82 (m, 2H), 4.53-4.82 (m, 2H), 6.28-6.48 (m, 2H), 6.81-7.03 (m, 2H), 7.11-7.32 (m, 5H), 10.95-11.03 (br, 1H).

Example 68A17

1-[1-(3,3-Dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 445.4$

^{1}H-NMR (δ): 0.85 (s, 9H), 1.39-1.52 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.202.31 (m, 3H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.51-2.63 (m, 5H), 2.98-3.12 (m, 4H), 4.81-4.97 (m, 1H), 6.28-6.39 (m, 2H), 6.83-7.03 (m, 2H), 7.07-7.31 (m, 5H), 10.89-11.01 (br, 1H).

Example 68A18

1-[1-(2-Acetoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 447.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.54 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.20-2.45 (m, 3H),. 2.482.52 (m, 1H), 2.55-2.69 (m, 5H), 3.01-3.17 (m, 4H), 4.68-4.85 (m, 1H), 4.98-5.03 (m, 2H), 6.26-6.45 (m, 2H), 6.85-7.01 (m, 2H), 7.04-7.46 (m, 5H), 10.91-11.03 (br, 1H).

Example 68A19

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-thienylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 457.2$

^{1}H-NMR (δ): 1.56-1.75 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 2.27-2.48 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.60-2.77 (m, 6H), 3.02-3.19 (m, 4H), 4.81-4.94 (m, 1H), 6.26-6.48 (m, 2H), 6.81-7.11 (m, 6H), 7.12-7.38 (m, 3H), 7.61-7.70 (m, 1H), 10.98-11.05 (br, 1H).

Example 68A20

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-thienylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 457.2$

^{1}H-NMR (δ): 1.58-1.76(m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.26-2.47 (m, 1H), 2.52-2.68 (m, 4H), 2.70-2.78 (m, 3H), 3.05-3.21 (m, 4H), 4.76-4.82 (m, 1H), 6.30-6.48 (m, 2H),.6.68-6.81 (m, 2H), 6.84-7.12 (m, 4H),7.17-7.26 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 10.95-11.00 (br, 1H).

Example 68A21

1-[1-(2-Cyclohexylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 471.3$

Example 68A22

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-trifluoromethylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 519.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.68-1.78 (m, 1H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.60-2.82 (m, 8H), 3.02-3.17 (m, 4H), 4.75-4.80 (m, 1H), 6.25-6.48 (m, 2H), 6.78-7.16 (m, 3H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.48-7.68 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 2H), 8.16-8.24 (m, 1H), 10.93-11.02 (br, 1H).

Example 68A23

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-trifluoromethylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 519.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.60-1.78 (m, 1H), 2.18-2.35 (m, 1H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 4H), 2.76-2.81 (m, 3H), 3.03-3.17 (m, 4H), 4.77-4.91 (m, 1H), 6.26-6.50 (m, 2H), 6.87-7.13 (m, 5H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 2H), 10.95-11.02 (br, 1H).

Example 68A24

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-phenylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]piperazine

$[M+H]^+$ = 479.3

^{1}H-NMR (δ): 1.35-1.53 (m, 1H), 2.05-2.37 (m, 4H), 2.51-2.69 (m, 5H), 2.71-2.90 (m, 4H), 2.93-3.15 (m, 4H), 4.73-4.97, (m, 1H), 6.31-6.48 (m, 2H), 6.90-7.35 (m, 12H), 10.90-11.00 (br, 1H).

Example 68A25

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]piperazine

$[M+H]^+$ = 481.2

Example 68A26

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]piperazine

$[M+H]^+$=481.2

^{1}H-NMR (δ): 1.68-1.87 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.27-2.41 (m, 1H), 2.53-2.69 (m, 4H), 2.71-2.77 (m, 3H), 3.04-3.14 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 4.75-4.85 (m, 1H), 6.28-6.49 (m, 2H), 6.58-6.76 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 4H), 10.98-11.05 (br, 1H).

Example 68A27

1-[1-(4-Fluorophenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+$=483.3

^{1}H-NMR (δ): 1.35-1.51 (m, 1H), 2.07-2.39 (m, 3H), 2.52-2.69 (m, 4H), 2.98-3.17 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.59-3.83 (m, 2H), 4.79-4.93 (m, 1H), 6.27-6.43 (m, 2H), 6.87-7.36 (m, 11H), 10.93-11.01 (br, 1H).

115

Example 68A28

1-[1-(2,6-Difluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 487.2$

^{1}H-NMR (δ): 1.47-1.62 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.29-2.48 (m, 1H), 2.53-2.68 (m, 3H), 2.70-2.77 (m, 4H), 3.03-3.15 (m, 4H), 5.02-5.11 (m, 1H), 6.30-6.45 (m, 2H), 6.75-6.81 (m, 1H), 6.82-7.11 (m, 4H), 7.12-7.31 (m, 5H), 10.94-11.00 (br, 1H).

Example 68A29

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methoxyphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 495.2$

^{1}H-NMR (δ): 1.45-1.58 (m, 1H), 2.15-2.31 (m, 2H), 2.52-2.73 (m, 3H), 3.03-3.15 (m, 4H), 3.61-3.73 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 4.81-4.50 (m, 1H), 6.29-.6.48 (m, 2H), 6.76-7.04 (m, 5H), 7.10-7.28 (m, 6H), 10.94-10.99 (br, 1H).

Example 68A30

1-[1-(4-Chlorophenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 499.3$

Example 68A31

1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(4-trifluoromethylphenyl)-acetyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline]-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 533.3$

Example 68A32

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 452.3$

Example 68A33

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+ = 452.3$

Example 68A34

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+ = 452.3$

Example 68A35

1-[1-(3,5-Dimethyl-4-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 470.3$

Example 68A36

1-[1-(2,2-Dimethylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 431.3$
^{1}H-NMR (δ): 1.21 (s, 9H), 1.43-1.50 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 4H), 3.03-3.17 (m, 4H), 4.95-5.01 (m, 1H), 6.25-6.48 (m, 2H), 6.82-7.02 (m, 3H), 7.18-7.28 (m, 4H), 10.95-11.01 (br, 1H).

Example 68A37

1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(3-pyridyl)-acetyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+ = 466.3$

Example 68A38

1-[1-(1-Acetyl-4-piperidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 500.3$

Example 68A39

1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(2-thienylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

117

$[M+H]^+ = 471.2$

Example 68A40

1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(3-thienylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 471.3$

Example 68A41

1-(4-Indolyl)-4-[1-[3-(3-pyridylpropionyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 480.3$

Example 68A42

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-phenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 481.3$

Example 68A43

1-(4-Indolyl)-4-[1-[2-(4-methoxyphenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 495.3$

Example 68A44

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-phenylmethoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 495.3$

Example 68A45

1-[1-[2-(2-Chlorophenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 499.2$

Example 68A46

1-{1-[2-(N-Benzoyl-N-methyl)-aminoacetyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl}-4-(4-indolyl)-piperazine
$[M+H]^+$ = 522.3

Example 68A47

1-(4-Indolyl)-4-[1-(1-methyl-3-indolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+$ = 504.3

Example 68A48

1-[1-[2-(4-Dimethylaminophenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine
$[M+H]^+$ = 508.3

Example 68A49

1-[1-(5-Benzo[1,3]dioxolylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine
$[M+H]^+$ = 509.3

Example 68A50

1-[1-[2-(2-Chlorophenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine
$[M+H]^+$ = 515.3

Example 68A51

1-[1-[2-(4-Chlorophenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine
$[M+H]^+$ = 515.3

Example 68A52

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-morpholino-5-pyridylcarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+ = 537.3$

Example 68A53
1-(4-Indolyl)-4-[1-(5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+ = 456.2$

Example 68A54
1-(4-Indolyl)-4-[1-(5-oxo-2-pyrrolidinylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+ = 472.3$

Example 68A55
1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-piperidinosulphonyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

Example 68A56
1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-morpholinosulphonyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

Example 68A57
1-(4-Indolyl)-4-{1-[1-(p-tolylsulphonyl)-3-pyrrolylcarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl}-piperazine

Example 68A58
1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-dimethylsulphamoyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+ = 562$

Example 68A59

1-(4-Indolyl)-4-{1-[2-methyl-5-(1-pyrrolidinylsulphamoyl)-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 588$

Example 68A60

1-[(1-Adamantylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

Example 68A61

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-phenoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

Example 68A62

1-(4-Indolyl)-1-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

Example 68A63

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-fluorophenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

Example 68A64

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-trifluoromethyl-phenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

Example 68A65

1-[1-(2-Bicyclo[2.2.2]octylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

Example 68A66

1-(4-Indolyl)-1-[1-(4-phenylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

Example 68A67

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

Example 68A68

1-[1-(4-Hydroxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

Example 68A69

1-[1-(4-Ethoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

Example 68A70

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

Example 68A71

1-[1-[(N-Benzyl-N-methanesulphonyl)-2-aminoacetyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

Example 68A72

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-(S)-5-oxopyrrolidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 458.2$

Example 68A73

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-(R)-5-oxopyrrolidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 458$

Example 69

General method

To a solution of Compound 1B was added a solution of the appropriate amine (1 eq.) in anhydrous THF (5 ml); then via a syringe was added, under magnetic stirring at r.t. in a nitrogen atmosphere, the isocyanate as such or dissolved in about 1 ml of anhydrous THF. The reaction mixture was reacted at r.t. or at reflux for 20-50 h, then was filtered on a

cationic resin (Mega Bond Elut®, Bonded Phase SCX) washing with CH_2Cl_2 - MeOH 1:1 to remove the not alkaline impurities followed by a 3% solution of NH_3 in MeOH to recover the title products. When necessary a further purification by flash chromatography was carried out (eluent: CH_2Cl_2 - MeOH gradient from 99.5:0.5 to 90:10).

The following compounds were synthesised according to the above procedure:

Example 69A

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 480.2$

Example 69A1

1-(4-Indolyl)-4-[1-(3-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 480.2$

Example 69A2

1-[1-(4-Fluoroanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 484.3$

Example 69A3

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 480.3$

Example 69A4

1-(4-Indolyl)-4-[1-((1S)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+ = 494.4$

Example 69A5

1-(4-Indolyl)-4-[1-((1R)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (diastereoisomer A)

$[M+H]^+$ = 494.4

Example 69A6

1-(4-Indolyl)-4-[1-((1R)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine (1:1 diastereoisomers mixture)

$[M+H]^+$ = 494.3

Example 69A7

1-(4-Indolyl)-4-[1-(1-methylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+$ = 432.3

Example 69A8

1-(4-Indolyl)-4-[1-methylaminothiocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

$[M+H]^+$ = 420.2

Example 69A9

1-(1-Benzylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+$ = 480.3

Example 69A10

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+$ = 494.3

Example 69A11

124

1-(4-Indolyl)-4-(1-pentylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+$= 460.3

Example 69A12

1-[1-(1,1-Dimethylethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine
$[M+H]^+$= 446.3

Example 69A13

1-(4-Indolyl)-4-[(4-methoxyphenylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

Example 69A14

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methoxyphenylmethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

Example 70

Sulphonyl chloride was dissolved in 1.85 ml of CH_2Cl_2 and added to a suspension of Compound 1B and 4 eq. of polymer supported DIPEA. After 18 h stirring, the mixture was filtered to remove the polymer supported DIPEA and the solution so obtained was filtered on cationic exchange resin (Mega Bond Elut®, Bonded Phase SCX), washing with a solution of NH_3 in MeOH (about 3%), evaporating the desired eluted fraction. The residue was purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2 - MeOH gradient from 99.5:0.5 to 90:10 to give the title compound.

The following compounds were synthesised according to the above procedure:

Example 70A

1-(4-Indolyl)-4-[1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+$= 487.2

Example 70A1

1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-thienylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine $[M+H]^+ = 493.7$

Example 70A2

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methoxyphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

Example 70A3

1-(4-Indolyl)-4-[1-(4-methylphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

Example 70A4

1-[1-(4-Fluorophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

Example 70A5

1-[1-(4-Cyanophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

Example 70A6

1-(4-Indolyl)-4-[1-benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine $[M+H]^+ = 501.2$

Example 71

This procedure is useful for the acylation of Compound 1B with acids containing the *tert*-butoxycarbonyl moiety.

To a solution of compound 1B (100 mg, 1 eq.), of the appropriate acid (1.5 eq.) and of 4 DMAP (10.5 mg, 0.3 eq.) in anhydrous CH_2Cl_2 (5 ml) was added DCC (870 µl of a 1 M solution, 3 eq.) via a syringe, stirring at r.t. under nitrogen atmosphere. After at least 18 h, the dicyclohexylurea by-product precipitated. The reaction mixture was dissolved in MeOH and the solution was eluted through a cationic resin (Mega Bond Elut®, Bonded Phase SCX)

126

washing with a solution of NH_3 in MeOH (about 3%). When necessary a further purification was carried out by flash chromatography (CH_2Cl_2 – MeOH gradient from 99.5 : 0.5 to 90 : 10).

By the above procedure the following compounds of Example 71 were synthesized:

Example 71A

1-(1-*tert*-Butoxycarbonylaminoacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 504.5$

Example 71A1

1-[1-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-propionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 518.3$

Example 71A2

1-[1-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-3-indolyl-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl]-piperazine

Example 71A3

1-[1-(1-tert-Butoxycarbonyl-4-piperidylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

Example 71A4

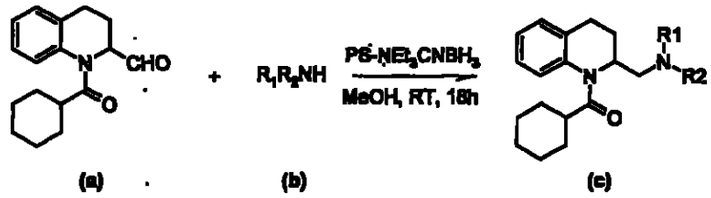
1-[1-(1-tert-Butoxycarbonyl-2R-pyrrolidin-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

Example 71A5

1-[1-(1-tert-Butoxycarbonyl-2S-pyrrolidin-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine

Example 72

General method:



A solution of the appropriate amine (1.2 eq.) in MeOH (1.5 ml) and a solution of Compound 35A-B (100 mg, 1 eq.) in MeOH (1.5 ml) were sequentially added via a syringe to polymer supported NEt_3CNBH_3 (317 mg, 2 eq., 2.32 mmol/g) under nitrogen atmosphere. After stirring for 18 h at r.t., the polymer supported NEt_3CNBH_3 was removed by filtration and the filtrate was purified on a cationic exchange resin (Mega Bond Elut®, Bonded Phase SCX) washing with CH_2Cl_2 - MeOH 1:1 to remove the not alkaline impurities; then with a 3% solution of NH_3 in MeOH to yield the wished products. The solvent was evaporated and the residue dissolved in CH_2Cl_2 (5 ml) and taken up with polymer supported NCO (250 mg, 1.51 mmol/g). After 2 h the resin was removed by filtration and the solvent evaporated. When necessary a further purification was carried out by flash chromatography (CH_2Cl_2 – MeOH gradient from 99 : 1 to 90 : 10).

By the above procedure the following compounds of Example 72 were synthesized

Example 72A

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(α-hydroxybenzyl)-piperidine

Example 72A1

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-dimethylphenyl)-piperidine

Example 72A2

2-(4-Chlorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine

Example 72A3

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-phenylpiperidine

Example 72A4

4-Benzoyl-1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine

Example 72A5

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-nitrophenyl)-piperazine

Example 72A6

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-trifluoromethyl-2-pyridyl)-piperazine

Example 72A7

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-piperazine

Example 72A8

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine

Example 72A9

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-cyano-2-pyridyl)-piperazine

Example 72A10

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-piperazine

Example 72A11

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-ethylphenyl)-piperazine

Example 72A12

1-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine

Example 72A13

1-(2-Cyanophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine

Example 72A14

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,4-dimethoxyphenyl)-piperazine

Example 72A15

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methylthiophenyl)-piperazine

Example 72A16

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-piperazine

Example 72A17

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-hydroxyphenyl)-piperazine

Example 72A18

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,4-difluorophenyl)-piperazine

Example 72A19

1-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine

Example 72A20

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(6-methyl-2-pyridyl)-piperazine

Example 72A21

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-methylphenyl)-piperazine

Example 72A22

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-trifluoromethylphenyl)-piperazine

Example 72A23

1-(3-Chlorophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine

Example 72A24

1-(2-Chlorophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine

Example 72A25

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methoxyphenyl)-piperazine

Example 72A26

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 436.2$

Example 72A27

1-(4-Acetylphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 460.2$

Example 72A28

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 434.03$

Example 72A29

1-(5-Chloro-2-methylphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 466.2$

Example 72A30

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methylphenyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 432$

Example 72A31

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-nitro-4-trifluoromethylphenyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 531$

Example 72A32

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 487$

Example 72A33

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 521$

Example 72A34

1-(5-Cyano-2-pyridyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 444$

Example 72A35

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methyl-4-quinolinyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 483.05$

Example 72A36

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-benzyl-piperidine
$[M+H]^+ = 431$

Example 72A37

1-(Benzofuran-3-yl)-4-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine
$[M+H]^+ = 457$

Example 72A38

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperidine

133

$[M+H]^+$ = 435.2

Example 72A39

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)-piperidine

$[M+H]^+$ = 435.2

Example 72A40

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperidine

$[M+H]^+$ = 435.2

Example 72A41

4-(4-Chlorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine

$[M+H]^+$ = 451.2

Example 72A42

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-trifluoromethylphenyl)-piperidine

$[M+H]^+$ = 485.2

Example 72A43

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-trifluoromethylphenyl)-piperidine

$[M+H]^+$ = 485

Example 72A44

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-[5-(2-furyl)-2H-3-pyrazolyl]-piperidine

$[M+H]^+$ = 473

134

Example 72A45

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-piperidine

$[M+H]^+ = 447$

Example 72A46

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methoxyphenyl)-piperidine

$[M+H]^+ = 447$

Example 72A47

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluorobenzoyl)-piperidine

$[M+H]^+ = 463$

Example 72A48

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-benzylureido-piperidine

$[M+H]^+ = 489.2$

Example 72A49

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxybenzyl)-piperidine

$[M+H]^+ = 461$

Example 72A50

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-fluorobenzyl)-piperidine

$[M+H]^+ = 449$

135

Example 72A51

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dichlorophenyl)-piperidine

$[M+H]^+ = 485.2$

Example 72A52

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-difluorophenyl)-piperidine

$[M+H]^+ = 453.2$

Example 72A53

4-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine

$[M+H]^+ = 469.2$

Example 72A54

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-dimethylphenyl)-piperidine

$[M+H]^+ = 445.2$

Example 72A55

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methylphenyl)-piperidine

$[M+H]^+ = 431.2$

Example 72A56

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methylphenyl)-piperidine

$[M+H]^+ = 431.2$

Example 72A57

136

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-fluoro-2-methylphenyl)-piperidine
$[M+H]^+$ = 449.2

Example 72A58

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-difluorophenyl)-piperidine
$[M+H]^+$ = 453.2

Example 72A59

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-difluorophenyl)-piperidine
$[M+H]^+$ = 453.2

Example 72A60

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dimethylphenyl)-piperidine
$[M+H]^+$ = 445.2

Example 72A61

4-(3-Bromophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine
$[M+H]^+$ = 495.1

Example 72A62

4-(2-Bromophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine
$[M+H]^+$ = 495.1

Example 72A63

4-(4-Butoxyphenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine
$[M+H]^+ = 489.2$

Example 72A64
1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 436.2$

Example 72A65
1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(6-chloro-2-pyridyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 453.1$

Example 72A66
1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dichloro-4-pyridyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 487.1$

Example 72A67
1-(4-Aminophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine
$[M+H]^+ = 433.2$

Example 72A68
4-(3-Chlorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine
$[M+H]^+ = 451.2$

Example 72A69
4-(2-Chlorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine

$[M+H]^+ = 451.2$

Example 72A70

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2-pyridyl)-pyrrolidine

$[M+H]^+ = 404.1.$

Example 72A71

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2-thienyl)-pyrrolidine

$[M+H]^+ = 409.1$

Example 72A72

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-phenylpyrrolidine

$[M+H]^+ = 403.2$

Example 72A73

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-pyrrolidine

$M+H]^+ = 463.2$

Example 72A74

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(3-pyridyl)-pyrrolidine

$[M+H]^+ = 404.1$

Example 72A75

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-benzylpyrrolidine

$[M+H]^+ = 417.2$

Example 72A76

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dimethoxyphenyl)-piperazine

$[M+H]^+ = 478.2$

Example 72A77

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2-furyl)-pyrrolidine

$[M+H]^+ = 393.1$

Example 72A78

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxybenzyl)-pyrrolidine

$[M+H]^+ = 447.2$

Example 72A79

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-chlorophenyl)-pyrrolidine

$[M+H]^+ = 437.2$

Example 72A80

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2-indolyl)-pyrrolidine

$[M+H]^+ = 442.2$

Example 72A81

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluoromethylphenyl)-piperidine

$[M+H]^+ = 485.2$

Example 72A82

1-Cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

$[M+H]^+ = 437.1$

Example 72A83

1-Cyclohexanecarbonyl-2-[N-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-methyl-aminomethyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline
$[M+H]^+ = 435.2$

Example 72A84
1-Cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-chlorophenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline
$[M+H]^+ = 441.1$

Example 72A85
1-Cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-trifluoromethoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline
$[M+H]^+ = 505.1$

Example 72A86
1-Cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(4-indolyloxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline
$[M+H]^+ = 446.2$

Example 72A87
1-Cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(8-quinolyloxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline
$[M+H]^+ = 458.1$

Example 72A88
1-(4-Chloro-2-nitrophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine

Example 72A89
1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluoromethyl-4-quinolityl)-piperazine

Example 72A90
4-(1-Benzimidazolyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine

Example 72A91
1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-piperidine

Example 72A92
1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-dichlorophenyl)-piperidine

Example 72A93
1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-pyridyl)-piperazine

Example 72A94
1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-quinolyl)-piperazine

Example 72A95
1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(7-methoxy-4-quinolyl)-piperazine

Example 73
The Compounds of this Example were prepared from Compound 53B instead of Compound 1B following the acylation / sulphonylation procedures described in Example 68A, 69, 70.

Example 73A
1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine

Example 73A1
1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine

Example 73A2

1-[1-(t-Butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

Example 73A3
1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-pentylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazine

Example 73A4
1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine

Example 73A5
1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine

Example 73A6
1-(1-Cyclohexylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

Example 73A7
1-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

Example 73A8
1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazine

Example 73A9
1-[1-(4-Chlorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

Example 73A10
1-[1-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

Example 73A11

1-[1-(2-Chlorophenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

Example 73A12

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(1-methyl-3-indolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine

Example 73A13

1-(1-Cycloheptanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

Example 73A14

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazine

Example 73A15

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazine

Example 73A16

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxyphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine

Example 73A17

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methylphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine

Example 73A18

1-[1-(4-Cyanophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

Example 73A19

1-[1-(4-Fluorophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

Example 74

The Compounds of this Example were prepared from Compound 74A-B instead of Compound 1B following the acylation / sulphonylation procedures described in Example 68A, 69, 70. Compound 74A-B was prepared as follows:

a) 4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1-(2-quinolylmethyl)-piperazine (Compound 74A-A)

Compound 74A-A was obtained in the manner described for Compound 1C (procedure d) but using 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine instead of 1-(4-indolyl)-piperazine. The crude was purified by flash chromatography eluting with ethyl acetate to give the title compound (82%).

^{1}H-NMR (δ): 2.71-3.39 (m, 8H), 3.85 (s, 3H), 3.93-4.29 (m, 1H), 6.51-6.72 (m, 2H), 6.80-6.97 (m, 1H), 7.48-7.62 (m, 1H), 7.65-7.96 (m, 3H), 8.10 (d, 1H), 8.21 (d, 1H).

b) 1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 74A-B)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (procedure e) starting from Compound 74A-A instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 7:3 to give the title compound (74%).

^{1}H-NMR (δ): 1.49-1.70 (m; 1H), 1.77-2.01 (m; 1H), 2.31-3.27 (m; 12H), 3.36-3.62 (m; 1H), 3.82 (s, 3H), 4.57-4.89 (bs; 1H), 6.48-6.71 (m; 4H), 6.81-7.04 (m; 3H).

Example 74A

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 74A1

1-(3,3-Dimethylbutanoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyhenyl)-piperazine

Example 74A2

1-(1-Cyclopropylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyhenyl)-piperazine

Example 74A3

145

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 74A4

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 74A5

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-piperazine

Example 74A6

1-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

Example 74A7

1-[1-(1-Acetyl-4-piperidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

Example 74A8

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 74A9

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 74A10

1-(1-Cyclobutylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

Example 74A11

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 74A12

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine

Example 74A13

1-(1-Benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

Example 74A14

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 74A15

1-[1-(t-Butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

Example 75

The Compounds of this Example were prepared from Compound 21B instead of Compound 1B following the acylation / sulphonylation procedures described in Example 68A, 69, 70.

Example 75A

1-(1-Isoquinolinyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 75A1

1-[1-(3,3-Dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine

Example 75A2

147

1-[1-(2-Cyclopropylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine

Example 75A3
1-(1-Isoquinolinyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 75A4
1-[1-(2-Furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine

Example 75A5
1-(1-Isoquinolinyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 75A6
1-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine

Example 75A7
1-[1-(1-Acetyl-4-piperidylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine

Example 75A8
1-(1-Isoquinolinyl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 75A9
1-(1-Isoquinolinyl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 75A10
1-(1-Cyclobutanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine

Example 75A11
1-(1-Isoquinolinyl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 75A12

1-(1-Isoquinolinyl)-4-(1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine

Example 75A13

1-(1-Benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(1-Isoquinolinyl)-piperazine

Example 75A14

1-(1-Isoquinolinyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 75A15

1-[1-(t-Butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(1-Isoquinolinyl)-piperazine

Example 76

The Compounds of this Example were prepared from Compound 76A-B instead of Compound 1B following the acylation / sulphonylation procedures described in Example 68A, 69, 70. Compound 76A-B was prepared as follows:

a) 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-(2-quinolinylmethyl)-piperazine (Compound 76A-A)

Compound 74A-A was obtained in the manner described for Compound 1C (procedure d) but using 1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine instead of 1-(4-indolyl)-piperazine. The crude was purified by flash chromatography eluting with ethyl acetate to give the title compound (82%).

b) 1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 76A-B)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (procedure e) starting from Compound 76A-A instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 7:3 to give the title compound (74%).

Example 76A

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 76A1
1-[1-(2-Cyclopropylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine

Example 76A2
1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 76A3
1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 76A4
1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 76A5
1-[1-(4-Cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine

Example 76A6
1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 76A7
1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 76A8
1-(1-Cyclobutanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine

Example 76A9

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 76A10
1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-(1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 76A11
1-(1-Benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)- piperazine

Example 76A12
1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 76A13
1-[1-(t-Butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine

Example 76A14
1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3,3-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

Example 76A15
1-[1-(1-Acetyl-4-piperidylecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine

Example 76A16
1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2,2-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+$ = 464.42

Example 76A17

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(1-trifluoromethylcyclopropanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+$ = 502.27

Example 76A18

1-[1-(Bicyclo[2.2.2]oct-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine

$[M+H]^+$ = 502.40

Example 76A19

1-(1-Cyclopentanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine

$[M+H]^+$ = 462.33

Example 76A20

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-fluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+$ = 488.30

Example 76A21

1-[1-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine

$[M+H]^+$ = 514.29

Example 76A22

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-phenylpropenoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine

$[M+H]^+$ = 496.31

Example 76A23

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-[3-(4-fluorophenyl)-propenoyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+ = 514.34$

Example 76A24

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-methyl-2-thienylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+ = 490.28$

Example 76A25

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+ = 460.28$

Example 76A26

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-methyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+ = 474.29$

Example 76A27

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-[5-methyl-4-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+ = 555.31$

Example 76A28

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(5-methyl-4-isoxazolecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine
$[M+H]^+ = 475.28$

Example 76A29

153

1-[1-(4-Acetyl-2-pyrrolecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine
$[M+H]^+ = 501.32$

Example 77

The Compounds of this Example were prepared from Compound 77A-B instead of Compound 1B following the acylation / sulphonylation procedures described in Example 68A, 69, 70. Compound 77A-B was prepared as follows:

a) 2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-quinoline (Compound 77A-A

Compound 77A-A was obtained in the manner described for Compound 1C (procedure d) but using 1-(2-methylamino-ethoxy)-2-methoxybenzene instead of 1-(4-indolyl)-piperazine. The crude was purified by flash chromatography eluting with ethyl acetate to give the title compound (82%).

b) 2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 77A-B)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (procedure e) starting from Compound 77A-A instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 7:3 to give the title compound (74%).

Example 77A

2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 77A1

1-(3,3-Dimethylbutanoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 77A2

1-Cyclopropylacetyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

154

Example 77A3

2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 77A4

1-(2-Furoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 77A5

1-(4-Methoxybenzoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 77A6

1-(1-Acetyl-4-piperidylcarbonyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 77A7

2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 77A8

2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 77A9

1-Cyclobutanecarbonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 77A10

155

2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 77A11

2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 77A12

1-Benzylsulphonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 77A13

2-{N-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 77A14

1-(t-Butylcarbamoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 78

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

a) 1-Benzoyl-2-cyano-5-fluoro-1,2-dihydroquinoline (Compound 78A)

The title compound was prepared as described for compound 32A, but starting from 5-fluoroquinoline (WO 01/44247) instead of 6-methylquinoline. (46%)

^{1}H-NMR (δ): 6.13-6.22 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.79-7.02 (m, 2H), 7.18-7.37 (m, 7H).

b) 2-Carboxy-5-fluoroquinoline (Compound 78B)

Compound 78B was obtained in the same manner as described for compound 32B, but using compound 78A instead of compound 32A. The crude was used in the next step without additional purification. (54%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, δ): 6.15-7.17 (br, 1H), 7.29-7.48 (m, 1H), 7.61-7.80 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.87 (d, 1H).

c) 2-Carboxy-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 78C)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (step e) starting from Compound 78B instead of Compound 1D. The crude was treated with 37% HCl and taken up with MeCN (5 ml) to afford, after cooling to 0°C and filtration, Compound 78C (62%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, δ): 1.87-2.08 (m, 2H), 2.34-2.52 (m, 1H), 2.61-2.78 (m, 1H), 3.86-4.06 (m, 1H), 6.30 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.77-6.97 (m, 1H), 6.99-7.62 (br, 1H)

d) 1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylcarbonyl)-piperazine (Compound 78D)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1D (step g) but using Compound 78C instead of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 6:4 to give the title compound (48 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.59-1.70 (m, 1H), 2.12-2.31 (m, 1H), 2.54-2.85 (m, 1H), 2.89-3.17 (m, 5H), 3.61-3.98 (m, 7H), 4.11-4.79 (m, 1H), 4.61-4.74 (br, 1H), 6.31-6.50 (m, 2H), 6.55-6.73 (m, 2H), 6.79-7.05 (m, 2H).

e) 1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 78E)

The title compound was synthesised following the procedure described for Compound 1B (step h), but using Compound 78D instead of Compound 1D. The residue was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether – EtOAc 55:45 to give the title compound (73%).

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.67 (m, 1H), 1.81-2.04 (m, 1H), 2.39-2.94 (m, 8H), 3.32-3.52 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.70-4.91 (br, 1H),6.24-6.41 (m, 2H), 6.54-6.68 (m, 2H), 6.70-6.99 (m, 2H).

f) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 78E instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 7:3 to give the title compound (88 %).

157

^{1}H-NMR (δ): 0.77-2.02 (m, 11H), 2.08-2.48 (m, 4H), 2.51-3.06 (m, 10H), 3.81 (s, 3 H), 4.96-5.17 (m, 1H), 6.51-6.67 (m, 2H), 6.74-7.03 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 2H).

Example 79

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-trifluoromethanesulphonyloxyphenyl)-piperazine.

Example 80

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-isopropyl-4-indolyl)-piperazine

a) 1-(1-Isopropyl-4-indolyl)-piperazine (Compound 80A)

This compound was prepared as described in Example 35A25-A and B using isopropylbromide instead of acetyl chloride in step a. Yield: 75% overall.

^{1}H-NMR (δ): 1.51 (d, 6H), 2.78-3.42 (m, 9H), 4.52-4.76 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.02-7.21 (m, 3H).

b) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-isopropyl-4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised using the methodology described in Example 35 using Compound 35A-B and 1-(1-isopropyl-4-indolyl)-piperazine instead of 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine. Eluent: petroleum ether - EtOAc 7:3. Yield: 66%.

^{1}H-NMR (δ): 0.82-1.87 (m, 16H), 1.88-2.04 (m, 1H), 2.05-2.23 (m, 1H), 2.31-2.76 (m, 9H), 3.11-3.30 (m, 4H), 4.51-4.70 (m, 1H), 5.02-5.23 (m, 1H), 6.41-6.60 (m., 1H), 6.957.22 (m, 7H).

Example 81

1-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

a) 6-tert-Butoxycarbonylamino-2-methylquinoline (Compound 81A)

The title compound was synthesised using the methodology described for Compound 50B

but using 6-amino-2-methylquinoline instead of Compound 50A. The crude was purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2 - MeOH 9:1 to give the title compound (85%).
^{1}H-NMR (δ): 1.53 (s, 9H), 2.74 (s, 3H), 6.63-6.75 (br, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.42 (dd,1H), 7.84-8.09 (m, 3H).

b) 6-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-formyl-quinoline (Compound 81B)

To a suspension of SeO_2 (0.33g) in dioxane (10 ml) a solution of Compound 81A (0.5g) in 10 ml of the same solvent was added dropwise and the resulting mixture refluxed for 4 h. Afterwards, the precipitated solid was filtered off, the solvent evaporated under vacuum and the crude used for the next step without further purification. (95%).
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, δ): 1.50 (s, 9H), 7.78 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 9.90 (s, 1H), 10.03 (s, 1H).

c) 1-(6-*tert*-Butoxycarbonylaminoquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-piperazine (Compound 81C)

The title compound was synthesised using the same methodology described in Example 35A using Compound 82B instead of Compound 35A-B and 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine. The crude was purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2 - MeOH 95:5 to give the title compound (57%).
^{1}H-NMR (δ): 1.50 (s, 9H), 2.82-3.31 (m, 8H), 3.75 (s, 3H), 3.78-4.21 (m, 2H), 6.50-6.62 (m, 2H), 6.63-6.78 (m, 1H), 6.80-6.92 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.70-7.89 (m, 1H), 7.91-8.21 (m, 3H).

d) 1-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine (Compound 81D)

The title compound was prepared as described for Compound 1B (procedure e) starting from Compound 81C instead of Compound 1C. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - EtOAc 1:1 to give the title compound (65%).
^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.68 (m, 10H), 1.81-1.99 (m, 1H), 2.42-2.61 (m, 3H), 2.62-2.87 (m, 4H), 2.88-3.15 (m, 4H), 3.31-3.51 (m, 1H), 3.83 (s,3H), 6.08-6.20 (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.47 6.55 (m, 2H), 6.81-6.95 (m, 2H), 7.02-7.08 (br, 1H).

f) 1-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 81D instead of Compound 1B. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - EtOAc 6:4 to give the title compound (80%).

^{1}H-NMR (δ): 0.78-1.95 (m, 20H), 1.96-2.19 (m, 1H), 2.20-2.75 (m, 9H), 2.76-3.08 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 5.02-5.22 (m, 1H), 6.40-6.51 (m, 1H), 6.52-6.68 (m, 2H), 6.75-6.85 (m, 1H), 6.97-7.19 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 1H).

Example 82

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-methoxymethyl-4-indolyl)-piperazine

a) 1-(1-Methoxymethyl-4-indolyl)-piperazine (Compound 82A)

The starting piperazine was prepared as described in Example 35A25 A and B but using methoxymethyl chloride instead of acetyl chloride in step A.

^{1}H-NMR (δ): 2.02-2.11 (br, 1H), 3.07-3.17 (m ,4H), 3.18-3.37 (m, 7H), 5.42 (s, 2H), 6.45 (dd,1H), 6.65 (dd, 1H), 7.02-7.23 (m, 3H).

b) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-methoxymethyl-4-indolyl)-piperazine

The title compound was synthesised using the methodology described in Example 35 using Intermediate 35A-B and 1-(1-methoxymethyl-4-indolyl)-piperazine instead of 1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine.

Eluent: petroleum ether-EtOAc 1:1. Yield: 63%.

^{1}H-NMR (δ): 0.81-1.97 (m, 11H), 1.98-2.14 (m, 1H), 2.25-2.78 (m, 9H), 3.103.28 (m, 7H), 5.03-5.27 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.41-6.73 (m., 2H), 7.03-7.29 (m, 7H).

Example 83

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

a) 2-Bromomethyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Compound 83A)

A mixture of 0.24 g of 2-hydroxymethyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5, 1527-1532, (1995)), 0.55 g of CBr_4, 0.44 g of Ph_3P and 8 ml of CH_2Cl_2 was stirred at r.t. for 2 h. After evaporation to dryness, the residue was purified by flash chromatography (petroleum ether - ethyl acetate 95:5) to give the title compound (0.225 g, 69 %).

^{1}H-NMR (δ):1.35 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 1H),2.70-2.85 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 4.00-5.85 (b, 1H), 6.55-6.80 (m, 2H), 6.95-7.10 (m, 2H)

b) 1-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine (Compound 83B)

The title compound was synthesized following the procedure described for compound 34D but using as a starting material compound 83A instead of compound 34C.

The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether - EtOAc 6:4) to afford the title compound (74%).

^{1}H-NMR (δ): 1.20 (s, 3H), 1.40-1.90 (m, 2H), 2.30-3.50 (m, 11H), 3.50-3.90 (m, 4H), 4.15 (b, 0.6 H), 6.25 (b, 0.4 H), 6.40-7.10 (m, 7H)

c) 1-(1-Cyclohexanecarbonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 83B instead of Compound 1B. The residue was purified by flash chromatography eluting with toluene – EtOAc 7:3 then with CH_2Cl_2 affording the title compound (12%)

^{1}H-NMR (δ) : 0.80-3.00 (m, 28H), 3.80 (s, 3H), 6.50-6.65 (m, 2H), 6.65-6.85 (m, 2H), 7.00 7.20 (m, 3H)

Example 84

1-(1-Cyclopentylcarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 53B instead of Compound 1B and using cyclopentanecarbonyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl

chloride. The crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether - ethyl acetate 6:4 to afford the title compound (78%).
^{1}H-NMR (δ):1.31-2.11 (m, 10H), 2.15-3.48 (m, 16H), 3.82 (s, 3H), 5.03-5.26 (m, 1H), 6.50-6.68 (m, 2H), 6.77-6.98 (m, 1H), 6.99-7.21 (m, 3H).

Example 85

1-(6-Amino-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

To a cooled solution of the compound of Example 81 (0.24 g) in MeOH (10 ml) 1.2 ml of 1.8 N HCl in diethyl ether was added and the resulting mixture heated at reflux for 5h. Then the solvent was removed under vacuum , the residue alkalinised with aq. $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2 (2x 20 ml). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness. The crude was purified by flash chromatography eluting with CH_2Cl_2 – 2 N methanolic ammonia 95:5 to give the title compound (72%).
^{1}H-NMR (δ): 0.82-3.35 (m, 26H), 3.52-3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.07-5.29 (m, 1H), 6.45-6.68 (m, 3H), 6.81-7.25 (m, 3H).

Example 86

The following compounds were prepared using the method reported for Example 35A.

Example 86A

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-4-methylphenyl)-piperazine
^{1}H-NMR (δ) : 0.80-3.60 (m, 28H), 3.80 (s, 3H), 5.10 (b, 1H), 6.60-6.85 (m, 3H), 7.10-7.25 (m, 4H)

Example 86A1

1-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

^{1}H-NMR (δ) : 0.80-2.80 (m, 25H), 3.45 (s, 2H), 5.05 (b, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.706.90 (m, 3H), 6.95-7.25 (m, 4H)

Example 86A2

1-Cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 86A3

1-Cyclohexanecarbonyl-2-{N-[3-(2-methoxyphenoxy)-propyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 86A4

4-Cyano-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-phenyl-piperidine

Example 86A5

4-Benzyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-hydroxy-piperidine

Example 86A6

4-Benzyloxy-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine

Example 86A7

4-Benzoylamino-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine

Example 86A8

4-Acetyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-phenyl-piperidine

Example 86A9

1-(Benzo[1,3]dioxol-4-yl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

Example 86A10

2-{N-[2-(3-Chlorophenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 86A11

2-{N-[2-(4-Chlorophenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 86A12

2-{N-Benzyl-N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-aminomethyl}-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 86A13

1-Cyclohexanecarbonyl-2-[N-methyl-N-(3-phenylpropyl)-aminomethyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 86A14

1-(4-Cyano-2-trifluoromethoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

Example 86A15

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxy-anilino)-piperidine

Example 86A16

1-(3H-1,2,3-Benzotriazol-4-yl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

164

Example 86A17

1-(1H-1,3-Benzodiazol-4-yl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

Example 86A18

1-Cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-pyridyloxy)-ethyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 86A19

1-Cyclohexanecarbonyl-2-{N-methyl-N-[2-(2-pyridyloxy)-ethyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 86A20

1-Cyclohexanecarbonyl-2-{N-methyl-N-[3-(2-methoxyphenyl)-propyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

Example 86A21

4-Benzoyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine

Example 86A22

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-3-oxo-4-phenylpiperazine

Example 87

1-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine

The title compound was synthesised following the alternative acylation procedure described for the compound of Example 1 (step f) but starting from Compound 74A-B instead of Compound 1B and using hexanoyl chloride instead of cyclohexanecarbonyl chloride. The

crude was purified by flash chromatography eluting with petroleum ether-ethyl acetate 65:35 to give the title compound (75%).
^{1}H-NMR (δ): 0.71-1.79 (m, 10H), 2.03-2.79 (m, 14H), 2.82-3.10 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 4.96-5.28 (m, 1H); 6.48-6.67 (m, 2H), 6.75-6.91 (m, 1H), 7.04-7.25 (m, 4H).

Example 88

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-pentafluoropropionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

The title compound was prepared by acylating Compound 76A-B with pentafluoropropionyl chloride.

Example 89

1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3,3,3-trifluoropropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

The title compound was prepared by acylating Compound 76A-B with 3,3,3-trifluoropropionyl chloride.

Example 90

(Z)-1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-hydroxy-cyclohexanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine

The title compound was prepared according to the method described in Example 44, but using Compound 76A-B in place of Compound 1B.

Example 91

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine

The title compound was prepared according to the method described in Example 78, but starting from 6-fluoroquinoline instead of 5-fluoroquinoline.

166

Example 92: Radioligand binding to recombinant 5-HT_{1A} receptors

A. Method:

Genomic clone G-21 coding for the human $5HT_{1A}$-serotonergic receptor was stably transfected in a human cell line (HeLa). HeLa cells were grown as monolayers in Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM), containing 10% foetal bovine serum, gentamicin (10 mg/ml) and 5% carbon dioxide, at 37°C. The cells were detached from the growth flask at 95% confluence by a cell scraper and were lysed in cold 5 mM Tris and 5 mM EDTA buffer (pH 7.4). The homogenates were centrifuged at 40000 x g x 20 minutes and the pellets were resuspended in a small volume of cold 5 mM Tris and 5 mM EDTA buffer (pH 7.4) and immediately frozen and stored at –70°C until use. On the day of experiment, the cell membranes were resuspended in incubation buffer: 50 mM Tris HCl (pH 7.4), 2.5 mM $MgCl_2$, 10 mM pargyline (Fargin et al., Nature 335, 358-360, 1988). The membranes were incubated in a final volume of 1 ml for 30 minutes at 30°C with 1 nM [^{3}H]8-OH-DPAT, in the absence or presence of the test compounds. Non-specific binding was determined in the presence of 10 µM 5-HT. Incubation was stopped by addition of cold Tris-HCl buffer and rapid filtration through a 0.2%-polyethyleneimine-pretreated Whatman-GF/B or Schleicher-&-Schuell-GF52 filter.

B. Results

The affinity of the tested compounds was evaluated as inhibition of specific binding of the radioligand to 5-HT_{1A} receptors (IC_{50}) by using the non-linear curve-fitting program Allfit (De Lean et al., *Am. J. Physiol.* 235, E97-E102 (1978). The IC_{50} value was converted to an affinity constant (Ki) by the equation of Cheng & Prusoff (Cheng Y. C., Prusoff W. H., *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099-3108 (1973)). The results reported in Table 1 show that the compounds of the invention tested have a high affinity for the 5-HT_{1A} receptor.

TABLE 1

Binding affinity for $5HT_{1A}$ receptors

Data are expressed as Ki (nM)

Compound	Affinity
1	3.3
1 (+)	0.2
2	0.3
3	8.4
4	0.7
5	10.7
7	31.2
8	10.3
9	9.6
11	40.8
12	47.5
14	82.0
15	8.9
18	2.8
20	38.6
24A	12.9
24A1	2.6
24A3	6.4
24A4	9.3
26	47.9
31	12.8
32	2.8
33	47.7
34	18.9
35A9	39.6
35°12	9.5
35°13	4.0
35°18	3.0
35°19	5.2
35°21	18.2
35°23	3.1
35°24	11.6
35°25	10.1
35°26	3.1

TABLE 1 (continued)

Binding affinity for $5HT_{1A}$ receptors

Data are expressed as Ki (nM)

Compound	Affinity
35A29	31.1
35A32	20.0
35A34	12.3
35A35	6.2
35A36	2.4
36	15.6
38	17.3
43	5.0
44	30.0
46	11.2
48	17.7
50	41.0
53	24.2
54	51.0
55	2.4
56	3.6
57	2.3
59	45.7
60A	10.1
60A1	8.1
60A4	18.5
60A8	12.2
60A9	6.5
60A10	31.6
60A11	10.6
62A	43.4
62A2	15.6
62A3	5.7
62A5	31.2
63	42.9
64	23.9
67	29.4
68A	9.2
68A1	23.9
68A2	13.9
68A3	7.1
68A4	4.7
68A5	4.0

169

TABLE 1 (continued)

Binding affinity for $5HT_{1A}$ receptors

Data are expressed as Ki (nM)

Compound	Affinity
68A6	14.2
68A9	24.6
68A11	6.8
68A12	2.6
68A13	5.3
68A19	4.1
68A20	30.7
68A23	42.8
68A24	32.9
68A28	34.4
68A30	23.8
68A31	41.8
68A32	19.4
68A33	13.3
68A34	24.9
68A36	10.7
68A38	24.4
68A39	6.8
68A40	7.5
68A41	49.1
68A42	19.8
68A43	42.7
68A44	20.7
68A45	8.6
68A46	34.9
68A47	17.1
68A49	18.7
68A50	27.3
68A51	15.6
68A52	18.3
68A54	41.4
68A55	14.3
68A56	26.8
68A57	33.0
68A59	46.5
68A61	19.7
68A63	8.7
68A64	13.4

TABLE 1 (continued)

Binding affinity for $5HT_{1A}$ receptors

Data are expressed as Ki (nM)

Compound	Affinity
68A66	19.6
68A67	9.1
68A68	7.5
68A69	4.2
68A70	5.3
68A71	23.5
68A73	17.9
68A74	41.4
69A	7.3
69A1	17.5
69A2	24.0
69A3	9.3
69A5	15.7
69A7	36.0
69A8	39.5
69A9	25.5
69A10	13.5
69A11	10.4
69A12	2.1
69A13	21.3
70A	7.8
70A1	18.8
70A2	18.8
70A3	15.2
70A4	20.9
70A5	40.3
70A6	4.7
71A	35.7
71A1	15.2
71A2	92.0
71A3	40.6
71A4	45.9
71A5	45.0
72A3	47.2
72A6	3.2
72A7	4.6
72A8	31.6
72A11	7.7

TABLE 1 (continued)

Binding affinity for $5HT_{1A}$ receptors

Data are expressed as Ki (nM)

Compound	Affinity
72A13	7.8
72A17	38.5
72A18	11
72A20	5.4
72A23	24.6
72A25	15.3
72A26	19.6
72A29	28.1
72A30	10.9
72A39	39.1
72A40	19.8
72A51	15.0
72A53	6.1
72A56	10.1
72A57	6.4
72A65	15.5
72A66	10.2
72A68	38.6
72A69	3.9
72A81	25.5
72A84	15.7
72A85	3.6
72A86	4.3
72A87	3.9
72A89	34.7
72A93	7.8
72A94	10.0
73A6	18.1
73A13	8.1
74A	17.6
74A1	2.0
74A5	2.0
74A8	5.9
74A9	38.3
75A	3.2
75A2	10.1
75A3	14.0
75A4	14.6

172

TABLE 1 (continued)

Binding affinity for $5HT_{1A}$ receptors

Data are expressed as Ki (nM)

Compound	Affinity
75A5	2.6
75A6	4.3
75A7	5.4
75A8	17.0
75A9	16.1
75A10	28.4
75A11	17.1
75A15	27.7
76A1	5.4
76A2	5.1
76A3	5.0
76A4	3.9
76A5	12.4
76A6	5.5
76A7	8.5
76A8	19.2
76A10	21.5
76A11	4.5
76A12	8.0
76A13	2.3
76A15	8.1
77A1	24.2
77A5	13.1
79	4.5
85	41.2
86A	18.2

Example 93: Effects on rhythmic bladder-voiding contractions induced by bladder filling in anaesthetised rats

A. Method:

Female Sprague-Dawley rats weighing 225-275 g (Crl: CDo Br, Charles River Italia) were used. The animals were housed with free access to food and water and maintained on a forced 12-hour alternating light-dark cycle at 22-24°C for at least one week, except during

173

the experiment. The activity on rhythmic bladder voiding contractions was evaluated according to the method of Dray (Dray J., *Pharmacol. Methods*, 13:157, 1985), with some modifications as in Guarneri (Guarneri, *Pharmacol. Res.* 27:173, 1993). Briefly, the rats were anaesthetised by subcutaneous injection of 1.25 g/kg (5 ml/kg) urethane, after which the urinary bladder was catheterised via the urethra using PE 50 polyethylene tubing filled with physiological saline. The catheter was tied in place with a ligature around the external urethral orifice and was connected to conventional pressure transducers (Statham P23 ID/P23 XL). The intravesical pressure was displayed continuously on a chart recorder (Battaglia Rangoni KV 135 with DCI/TI amplifier). The bladder was then filled via the recording catheter by incremental volumes of warm (37°C) saline until reflex bladder-voiding contractions occurred (usually 0.8-1.5 ml). For intravenous injection of bioactive compounds, PE 50 polyethylene tubing filled with physiological saline was inserted into the jugular vein.

From the cystometrogram, the number of contractions recorded 15 minutes before (basal values) and after treatment, as well as the mean amplitude of these contractions (mean height of the peaks in mmHg), was evaluated.

Since most compounds produced an effect that was relatively rapid in onset and led to a complete cessation of bladder contractions, bioactivity was conveniently estimated by measuring the duration of bladder quiescence (i.e. the length of the time during which no contractions occurred). The number of tested animals showing a reduction in the number of contractions higher than 30% of that observed in the basal period was recorded too.

To compare the potency of the tested compounds for inhibiting the bladder voiding contractions, equieffective doses which resulted in the disappearance of contractions for a time of 10 minutes (ED_{10min}) were computed by means of linear regression using the least square method. The extrapolated doses which induced a reduction in the number of contractions greater than 30% in 50% of the treated rats (ED_{50}) were evaluated by the method of Bliss (Bliss C. I., *Quart J. Pharm. Pharmacol.* 11, 192-216, 1938).

B. Results

The rapid distension of the urinary bladder in urethane-anaesthetised rats produced a series of rhythmic bladder-voiding contractions whose characteristics have been described (Maggi et al., *Brain Res.* 380:83, 1986; Maggi et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 230: 500, 1984).

The frequency of these contractions is related to the sensory afferent arm of reflex micturition and to the integrity of the micturition centre, while their amplitude depends on the function of the reflex efferent arm. In this model system, compounds that act mainly on the central nervous system (such as morphine) cause a block in voiding contraction, whereas drugs that act at the level of the detrusor muscle, such as oxybutynin, lower the amplitude of the bladder contractions.

The results obtained after administration of prior-art compounds and compounds of the invention are shown in Table 2.

The compounds of the invention were clearly superior to the reference standards, particularly with regard to the ED_{30} values which are indicators of urinary frequency.

Oxybutynin only decreased the amplitude of the contractions in a dose-related manner, with an ED_{30} value (the extrapolated dose inducing a 30% reduction of amplitude of the contractions in 50% of treated rats) of 240 μg/kg. That is, oxybutynin does not cause cessation of bladder contractions. This amplitude-reduction effect characteristic of oxybutynin, which can potentially cause lower bladder contractility and the undesirable retention of residual urine in the bladder after micturition, is not a characteristic of the compounds of the invention.

TABLE 2

Effects on rhythmic bladder-voiding contractions after intravenous administration

Data represent the ED_{10min} values (the extrapolated dose inducing 10 minutes of disappearance of the contractions), the ED_{50} values (the extrapolated doses inducing a reduction of the number of contractions > 30% in 50% of treated rats) (frequency), and the ED_{50} values (the extrapolated doses inducing a 30% reduction of amplitude of the contractions in 50% of treated rats) (amplitude).

Compound	ED_{10min} µg/kg	ED_{50} (frequency) µg/kg	ED_{50} (amplitude) µg/kg
Ex. 1	107	64	n.a.
Ex. (+)-1	72	24	n.a.
Ex. 2	383	172	n.a.
Ex.3	80	20	n.a.
Flavoxate	>10000	2648	n.a.
Oxybutynin	7770	>10000	240

n.a. = not active; no significant reduction of the height of the peaks

Example 94: Effect on cystometric parameters in conscious rats after oral administration

A. Method:

Male Sprague-Dawley rats [Crl: CD® (SD) BR] of 300-400 g supplied by Charles River Italia were used. The animals were housed with free access to food and water and maintained on a forced 12-hour-light/12-hour-dark cycle at 22-24°C of temperature, except during the experiment. To quantify urodynamic parameters in conscious rats, cystometrographic studies were performed according to the procedure previously reported (Guarneri et al., Pharmacol. Res. 24: 175, 1991).

Briefly, the rats were anaesthetised by intraperitoneal administration of 3 ml/kg of Equithensin solution (pentobarbital 30 mg/kg and chloral hydrate 125 mg/kg) and placed in

176

a supine position. An approximately-10-mm-long midline incision was made in the shaved and cleaned abdominal wall. The urinary bladder was gently freed from adhering tissues, emptied and then cannulated via an incision in the bladder body, using a polyethylene cannula (0.58-mm internal diameter, 0.96-mm external diameter) which was permanently sutured with silk thread. The cannula was exteriorised through a subcutaneous tunnel in the retroscapular area, where it was connected to a plastic adapter in order to avoid the risk of removal by the animal. For drug testing, the rats were utilised one day after implantation.
On the day of the experiment, the rats were placed in modified Bollman cages, i.e. restraining cages that were large enough to permit the rats to adopt a normal crouched posture, but narrow enough to prevent turning around. After a stabilisation period of about 20 minutes, the free tip of the bladder cannula was connected through a T-shaped tube to a pressure transducer (Statham P23XL) and to a peristaltic pump (Gilson minipuls 2) for continuos infusion of a warm (37°C) saline solution into the urinary bladder, at a constant rate of 0.1 ml/minute. The intraluminal-pressure signal during infusion of saline into the bladder was continuously recorded on a polygraph (Rectigraph-8K San-ei with BM614/2 amplifier from Biomedica Mangoni) and, from the cystometrogram, two urodynamic parameters were evaluated: bladder volume capacity (BVC) and micturition pressure (MP). BVC (in ml) is defined as the volume of saline infused into the bladder necessary to induce detrusor contraction followed by micturition. MP (in mmHg) is defined as the maximal intravesical pressure caused by contraction during micturition. Basal BVC and MP values were evaluated as mean of the values observed in the cystometrograms recorded in an initial period of 30-60 minutes. At this point in the assay, the infusion was interrupted and the test compounds were administered orally by a stomach tube. The bladder infusion restarted and changes in BVC and MP were evaluated from the mean values obtained in the cystometrograms observed during 1, 2, 3, 4 and 5 hours after treatment. The compounds were administered in a volume of 2 ml/kg and groups of control animals received the same amount of vehicle (0.5% methocel in water) orally.

Statistical analysis

All data were expressed as mean ± standard error. Time-course data were analysed by S.A.S./STAT software, version 6.12. The difference between vehicle and active-treatment

177

effect was evaluated by: General Linear Model Procedure - Repeated Measures Analysis of Variance: Univariate test of Hypotheses for within Subject Effects - Analysis of Variance of Contrast Variables. In the figures, data were reported as % changes *versus* the basal values.

B. Results:

The time course of the effects of the administered doses of the tested compounds is shown in Figures 1 and 2. The compound of Example 1 administered at 3 mg/kg p.o. proved effective in increasing the bladder volume capacity without significant effects on micturition pressure (Figure 1).

On the contrary, the oral administration of 3 mg/kg of oxybutynin induced a slight, not-significant increase of BVC in comparison with the control group. Moreover this dose greatly reduced the micturition pressure values and the differences from control animals were at all times statistically significant (Figure 2).

Example 95: Inhibition of stereotypy (rhythmic forepaw treading) induced by 8-OH-DPAT in rats (post-synaptic antagonism)

A. Method:

The inhibitory effect of 5-HT_{1A}-receptor antagonists on stereotyped forepaw treading induced in rats by subcutaneous injection of 8-OH-DPAT was evaluated by the method of Tricklebank (Tricklebank et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 117: 15, 1985) with minor modifications as described below.

Male Sprague-Dawley rats [Crl: CD® (SD) BR] weighing 150-175 g from Charles River Italia were used. The animals were housed with free access to food and water and maintained on a forced 12-hour-light/12-hour-dark cycle at 22-24°C of temperature. On the day of the experiment, the rats were placed singly in clear plastic containers, 10-15 minutes before administration of the vehicle or compounds to be tested. For evaluation of antagonistic activity after oral administration, the compounds were administered 0.5, 1 and 4 hours before induction of stereotypy by 8-OH-DPAT (1 mg/kg subcutaneously). Observation sessions lasted 30 seconds and began 3 minutes after 8-OH-DPAT treatment and were repeated every 3 minutes over a period of 15 minutes.

178

The appearance of the symptom induced by postsynaptic stimulation of 5-HT_{1A} receptors was noted, and the intensity was scored using an intensity scale in which: 0 = absent, 1 = equivocal, 2 = present and 3 = intense. Behavioural scores for treated rats were accumulated throughout the observation time (5 observation periods) and expressed as mean values of 4 rats/dose. Change in mean values of treated animals in comparison with control (vehicle) group, expressed as per-cent inhibition, was used in order to quantify the antagonistic activity.

B. Results:

The results are shown in Table 3. These results demonstrate that the compound of Example 1, after oral administration of a dose of 1 mg/kg, exhibits significant and long-lasting post-synaptic 5-HT_{1A}-receptor antagonist activity. The results obtained after oral administration of 1 mg/kg of Example 1 enantiomers are reported in Table 3 too. The (+)-enantiomer exhibits significant and complete inhibition of the symptom up to 4 hours after administration, whereas the same dose of the (-)-enantiomer proved devoid of activity. Also the other compounds tested, after oral administration of a dose of 10 mg/kg, exhibited significant and long-lasting post-synaptic 5-HT_{1A}-receptor antagonist activity.

TABLE 3

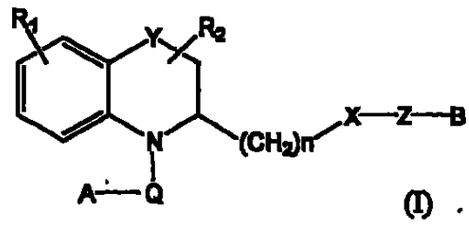
Inhibition of forepaw treading induced by 8-OH-DPAT in rats (postsynaptic antagonism)

Compound	Dose (mg/kg p.o.)	% Inhibition of forepaw treading		
		0.5 h	1 h	4 h
Ex. 1	1	91	91	96
Ex. (+) 1	1	100	100	98
Ex. (-) 1	1	19	5	9
18	10	98	92	92
24A1	10	100	100	100
24A3	10	100	93	100
35A13	10	n.t.	95	100

n.t. = not tested

CLAIMS

1. A compound having the general formula I



(I)

wherein

R_1 represents one or more substituents selected from hydrogen and halogen atoms and hydroxy, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, nitro, phenyl, substituted phenyl, heterocycle, substituted heterocycle and NR_3R_4 groups wherein each of R_3 and R_4 independently represents a hydrogen atom or an alkyl, acyl or alkoxycarbonyl group;

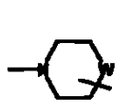
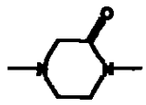
R_2 represents one or two substituents selected from hydrogen atoms and alkyl groups;

Y represents a CH_2 group or a bond;

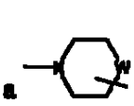
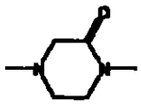
Q represents a carbonyl, thiocarbonyl or sulphonyl group;

A represents an alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclic, alkylamino, dialkylamino, arylamino or arylalkylamino group, each of which is optionally substituted;

n is 1 or 2;

X represents an amino moiety selected from  ,  and $-N(R_5)-CH_2-$ wherein R_5 represents a hydrogen atom or a methyl or benzyl group and W represents a

bond, a nitrogen atom or a CH, CH_2, C(CN) C(OH) or $C(COCH_3)$ group (when W represents a nitrogen atom or a CH, C(CN) C(OH) or $C(COCH_3)$ group, the group Z-B attaches to the W ring atom);

when X represents a  or  group, Z represents a bond, an oxygen or sulphur atom or a CH_2, CH_2CH_2, CO, CHOH, OCH_2, NH, NHCO or $NHCONHCH_2$ group, when X represents a $-N(R_3)-CH_2-$ group, Z represents a CH_2CH_2 or CH_2O group or Z and B together represent a 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl group; and

except as aforesaid, B represents a monocyclic or bicyclic aryl group or a monocyclic or bicyclic heterocycle, each of which is optionally substituted;

or an enantiomer, diastereomer, N-oxide, crystalline form, hydrate, solvate or pharmaceutically acceptable salt of such a compound.

2. A compound according to claim 1 in which R_1 represents a hydrogen atom.

3. A compound according to claim 1 or claim 2 in which R_2 represents a hydrogen atom.

4. A compound according to any of claims 1 to 3 in which Y represents a CH_2 group.

5. A compound according to any of claims 1 to 4 in which Q represents a carbonyl group.

6. A compound according to any of claims 1 to 5 in which n is 1.

7. A compound according to any of claims 1 to 6 in which X represents a 1,4-piperazin-di-yl group.

8. A compound according to claim 7 in which Z represents a bond.

9. A compound according to any of claims 1 to 8 in which A represents a cyclohexyl group.

10. A compound according to any of claims 1 to 9 in which B represents a monocyclic aryl group or a bicyclic heterocycle, each of which is optionally substituted.

11. A compound according to claim 10 in which B represents a 4-indolyl or 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl group.

12. A compound according to claim 10 in which B represents a phenyl group substituted with one or more substituents selected from fluorine and chlorine atoms and methoxy, trifluoromethoxy and 2,2,2-trifluoroethoxy groups.

13. A compound according to claim 12 in which B represents a 2-methoxyphenyl or 4-fluoro-2-methoxyphenyl group.

14. A compound according to claim 1, which compound is one the following:
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,
(+)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,
(-)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine,
1-[2-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-yl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine,

1-[1-(2-ethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine,

1-[1-(3-methoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine,

1-[1-(3-benzyloxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-piperazine,

1-[1-(3-benzyloxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-[1-(3-hydroxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine,

1-[1-(3-methoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-[1-(3-isopropoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-[1-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-[1-(4-morpholinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-methyl-4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-[1-(3-hydroxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(1-dimethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(1-ethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

184

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperidine,
1-(7-benzofuranyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(2-ethylbutanoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(1-cyclohex-3-enylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(1-cycloheptanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(1-cyclopentanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(1-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine
1-(4-indolyl)-4-(1-pentanoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine
1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-trifluoromethoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-[1-(3-benzylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(3-aminopropionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-[1-(3-methylaminopropionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-(3-dimethylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-(1-anilinocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-(1-pyrrolidinecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,

185

1-(6-bromo-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methyl-4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-phenylpiperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-ethoxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,5-dimethoxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methylphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-trifluoromethylphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-hydroxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-isopropoxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-fluoro-5-methylphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,3-dimethyl-4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-chloro-5-fluorophenyl)-piperazine,

186

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(5-fluoro-2-methylphenyl)-piperazine,
1-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)]-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-trifluoromethoxyphenyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methylphenyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-2,5-dichlorophenyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxyphenyl)]-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-pyrimidinyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(8-quinolinyl)-piperazine,
1-(5-chloro-2-cyanophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(5-cyano-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine
1-(1-acetyl-4-indolyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(7-indolyl)-piperazine,
1-(3-cyano-4-indolyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,4-difluorobenzyl)-piperazine,
1-(2-bromobenzyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,5-difluorobenzyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-naphthyl)-piperazine,

1-(7-bromo-4-indolyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-yl)-piperazine,

1-(2-chlorobenzyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(6-methoxy-2-pyridyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,5-dichlorobenzyl)-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-(1-piperidinocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,

1-[1-(3-cyanopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-[1-(3-acetylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-[1-(3-carbamoylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-{1-[3-bis(acetylamino)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl}-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(6-chloro-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

(R)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-methyl-4-indolyl)-piperazine,

(Z)-1-[1-(4-hydroxycyclohexanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

(E)-1-[1-(4-hydroxycyclohexanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-2,3-dihydroindole-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(6-bromo-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-[1-(3-cyanaminopropionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(5-chloro-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-[5-chloro-1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(7-chloro-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

3-benzyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperidine (upper TLC Rf diastereomer),

3-benzyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperidine (lower TLC Rf diastereomer),

1-(4-chloro-2-*i*-propoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(5-chloro-2-fluorophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,

1-[4-(2,1,3-benzothiadiazolyl)]-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-ethoxy-4-fluorophenyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-4-hydroxyphenyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(7-methoxy-4-indolyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-pyrazinyl)-piperazine,
1-(2-cyano-4-nitrophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-[4-(2,1,3-benzoxadiazolyl)]-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-5-trifluoromethylphenyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)]-piperazine,
1-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-pyridyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[4-(6,7-dimethoxyquinazolinyl)]-piperazine,
1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-ethyl-4-indolyl)-piperazine,
1-(2-bromo-5-methoxybenzyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquino-line-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(4-chloro-2-ethoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-*i*-propoxyphenyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(7-methyl-4-indolyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-phenoxy)-piperidine,
1-[6-(5-acetyl-2-thienyl)-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,
1-[1-cyclohexanecarbonyl-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoli-ne-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-(4-dimethylaminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(2-phenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-(4-cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-[1-(2-chlorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-[1-(4-chlorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-[1-(3-chlorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-[1-(5-benzo[1,3]dioxolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(1-cyclopropylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(2-methylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(2-cyclopropylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]piperazine,
1-(2-furoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(5-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(3-tetrahydrofurylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(2-tetrahydrofurylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-(3,3-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-[1-(2-Acetoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(2-thienylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(3-thienylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-(2-cyclohexylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(3-trifluoromethylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(4-trifluoromethylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(3-phenylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(2-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]piperazine,
1-[1-(4-fluorophenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-[1-(2,6-difluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(2-methoxyphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-(4-chlorophenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

192

1-(4-indolyl)-4-[1-[2-(4-trifluoromethylphenyl)-acetyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline]-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(2-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine
1-(4-indolyl)-4-[1-(3-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine
1-(4-indolyl)-4-[1-(4-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine
1-[1-(3,5-dimethyl-4-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-[1-(2,2-dimethylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-[2-(3-pyridyl)-acetyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-(1-acetyl-4-piperidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-[2-(2-thienylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-[2-(3-thienylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-[3-(3-pyridylpropionyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(2-phenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-[2-(4-methoxyphenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(2-phenylmethoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-[2-(2-chlorophenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-{1-[2-(N-benzoyl-N-methyl)-aminoacetyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl}-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(1-methyl-3-indolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-[2-(4-dimethylaminophenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

193

1-[1-(5-benzo[1,3]dioxolylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-[1-[2-(2-chlorophenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-[1-[2-(4-chlorophenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[1-(2-morpholino-5-pyridylcarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[1-(5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[1-(5-oxo-2-pyrrolidinylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-piperidinosulphonyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-morpholinosulphonyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-{1-[1-(p-tolylsulphonyl)-3-pyrrolylcarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl}-piperazine

1-(4-indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-dimethylsulphamoyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-{1-[2-methyl-5-(1-pyrrolidinylsulphamoyl)-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-[(1-adamantylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[1-(3-phenoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-1-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[1-(2-fluorophenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[1-(2-trifluoromethyl-phenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-[1-(2-bicyclo[2.2.2]octylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-1-[1-(4-phenylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(3-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-(4-hydroxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-[1-(4-ethoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(4-methylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-[(N-benzyl-N-methanesulphonyl)-2-aminoacetyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(2-(S)-5-oxopyrrolidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(2-(R)-5-oxopyrrolidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(3-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-(4-fluoroanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-(4-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-((1S)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-((1R)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (diastereoisomer A),
1-(4-Indolyl)-4-[1-((1R)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine (1:1 diastereoisomers mixture),
1-(4-indolyl)-4-[1-(1-methylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-indolyl)-4-[1-methylaminothiocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(1-benzylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-(1-pentylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-[1-(1,1-dimethylethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[(4-methoxyphenylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[(4-methoxyphenylmethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[1-(2-thienylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[1-(4-methoxyphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[1-(4-methylphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-[1-(4-fluorophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-[1-(4-cyanophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(4-indolyl)-4-[1-benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(1-*tert*-butoxycarbonylaminoacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-[1-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-propionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-[1-(1-*tert*-butoxycarbonyl-3-indolyl-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl]-piperazine,

1-[1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

196

1-[1-(1-tert-butoxycarbonyl-2R-pyrrolidin-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-[1-(1-tert-butoxycarbonyl-2S-pyrrolidin-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(α-hydroxybenzyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-dimethylphenyl)-piperidine,

2-(4-chlorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-phenylpiperidine,

4-benzoyl-1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-nitrophenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-trifluoromethyl-2-pyridyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-cyano-2-pyridyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-ethylphenyl)-piperazine,

1-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(2-cyanophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine,

197

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,4-dimethoxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methylthiophenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-hydroxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,4-difluorophenyl)-piperazine,

1-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(6-methyl-2-pyridyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-methylphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-trifluoromethylphenyl)-piperazine,

1-(3-chlorophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(2-chlorophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,

1-(4-acetylphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-piperazine,

198

1-(5-chloro-2-methylphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methylphenyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-nitro-4-trifluoromethylphenyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)-piperazine,
1-(5-cyano-2-pyridyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methyl-4-quinolinyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-benzyl-piperidine,
1-(benzofuran-3-yl)-4-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperidine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)-piperidine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperidine,
4-(4-chlorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-trifluoromethylphenyl)-piperidine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-trifluoromethylphenyl)-piperidine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-[5-(2-furyl)-2H-3-pyrazolyl]-piperidine,

199

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methoxyphenyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluorobenzoyl)-piperidine,

1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-benzylureido-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxybenzyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-fluorobenzyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dichlorophenyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-difluorophenyl)-piperidine,

4-(2-chloro-6-fluorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-dimethylphenyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methylphenyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methylphenyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-fluoro-2-methylphenyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-difluorophenyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-difluorophenyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dimethylphenyl)-piperidine,

4-(3-bromophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine,

4-(2-bromophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine,

4-(4-butoxyphenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(6-chloro-2-pyridyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dichloro-4-pyridyl)-piperazine,

1-(4-aminophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine,

4-(3-chlorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine,

4-(2-chlorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2-pyridyl)-pyrrolidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2-thienyl)-pyrrolidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-phenylpyrrolidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-pyrrolidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(3-pyridyl)-pyrrolidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-benzylpyrrolidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dimethoxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2-furyl)-pyrrolidine,

201

1-(1cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxybenzyl)-pyrrolidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-chlorophenyl)-pyrrolidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2-indolyl)-pyrrolidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluoromethylphenyl)-piperidine,

1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,

1-cyclohexanecarbonyl-2-[N-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N-methyl-aminomethyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,

1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-chlorophenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,

1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-trifluoromethoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,

1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(4-indolyloxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,

1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(8-quinolyloxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,

1-(4-chloro-2-nitrophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluoromethyl-4-quinolinyl)-piperazine,

4-(1-benzimidazolyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-dichlorophenyl)-piperidine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-pyridyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-quinolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(7-methoxy-4-quinolyl)-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine,

1-[1-(t-butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-pentylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(1-cyclohexylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-[1-(4-cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazine,

1-[1-(4-chlorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-[1-(benzo[1,3]dioxol-5-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-[1-(2-chlorophenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(1-methyl-3-indolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(1-cycloheptanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

203

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxyphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methylphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine,

1-[1-(4-cyanophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-[1-(4-fluorophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(3,3-dimethylbutanoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyhenyl)-piperazine,

1-(1-cyclopropylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyhenyl)-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-piperazine,

1-[1-(4-cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-[1-(1-acetyl-4-piperidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

204

1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(1-cyclobutylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,
1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1-benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,
1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-(t-butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,
1-(1-isoquinolinyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-(3,3-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine,
1-[1-(2-cyclopropylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine,
1-(1-isoquinolinyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-(2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine,
1-(1-isoquinolinyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-(4-cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine,
1-[1-(1-acetyl-4-piperidylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine,
1-(1-isoquinolinyl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(1-isoquinolinyl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(1-cyclobutanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine,

1-(1-isoquinolinyl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(1-isoquinolinyl)-4-(1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine,

1-(1-benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(1-Isoquinolinyl)-piperazine,

1-(1-isoquinolinyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-[1-(t-butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(1-Isoquinolinyl)-piperazine,

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

4-[1-(2-cyclopropylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine,

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

4-[1-(4-cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine,

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

206

4-(1-cyclobutanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine,

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-(1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(1-benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine,

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-[1-(t-butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine,

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3,3-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

4-[1-(1-acetyl-4-piperidylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine,

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2,2-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(1-trifluoromethylcyclopropanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-[1-(bicyclo[2.2.2]oct-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine,

1-(1-cyclopentanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine,

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-fluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

1-[1-(benzo[1,3]dioxol-5-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine,

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-phenylpropenoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,

207

1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-[3-(4-fluorophenyl)-propenoyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-methyl-2-thienylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-methyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-[5-methyl-4-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(5-methyl-4-isoxazolecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine,
1-[1-(4-acetyl-2-pyrrolecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine,
2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
1-(3,3-dimethylbutanoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
1-cyclopropylacetyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
1-(2-furoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
1-(4-methoxybenzoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
1-(1-acetyl-4-piperidylcarbonyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,

2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,

1-cyclobutanecarbonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,

2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,

2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,

1-benzylsulphonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,

2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,

1-(t-butylcarbamoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

1-(1-cyclohexanecarbonyl-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-trifluoromethanesulphonyloxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-isopropyl-4-indolyl)-piperazine,

1-(6-*tert*-butoxycarbonylamino-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-methoxymethyl-4-indolyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclopentylcarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(6-amino-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine,

1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-4-methylphenyl)-piperazine,
1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[3-(2-methoxyphenoxy)-propyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
4-cyano-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-phenyl-piperidine,
4-benzyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-hydroxy-piperidine,
4-benzyloxy-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine,
4-benzoylamino-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine,
4-acetyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-phenyl-piperidine,
1-(benzo[1,3]dioxol-4-yl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
2-{N-[2-(3-chlorophenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
2-{N-[2-(4-chlorophenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
2-{N-benzyl-N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-aminomethyl}-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
1-cyclohexanecarbonyl-2-[N-methyl-N-(3-phenylpropyl)-aminomethyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
1-(4-cyano-2-trifluoromethoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxy-anilino)-piperidine,

1-(3H-1,2,3-benzotriazol-4-yl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1H-1,3-benzodiazol-4-yl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-pyridyloxy)-ethyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-methyl-N-[2-(2-pyridyloxy)-ethyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-methyl-N-[3-(2-methoxyphenyl)-propyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,
4-benzoyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-3-oxo-4-phenylpiperazine,
1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine,
1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-pentafluoropropionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3,3,3-trifluoropropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine,
(Z)-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-hydroxy-cyclohexanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine, and
1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine.

15. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1 to 14, or an enantiomer, diastereomer, N-oxide, crystalline form, hydrate, solvate or pharmaceutically acceptable salt of such a compound, in admixture with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

211

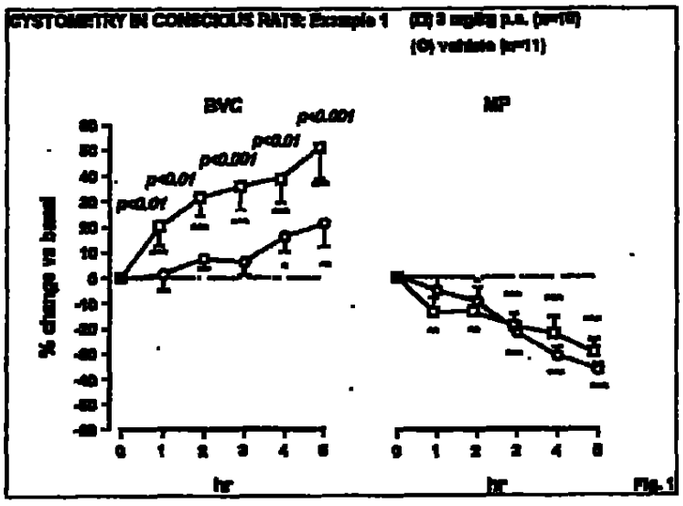

CYSTOMETRY IN CONSCIOUS RATS: Example 1
BVC
MP
p<0.001
p<0.01
p<0.001
p<0.01
p<0.01
% change vs basal
hr
hr

Fig. 1

212

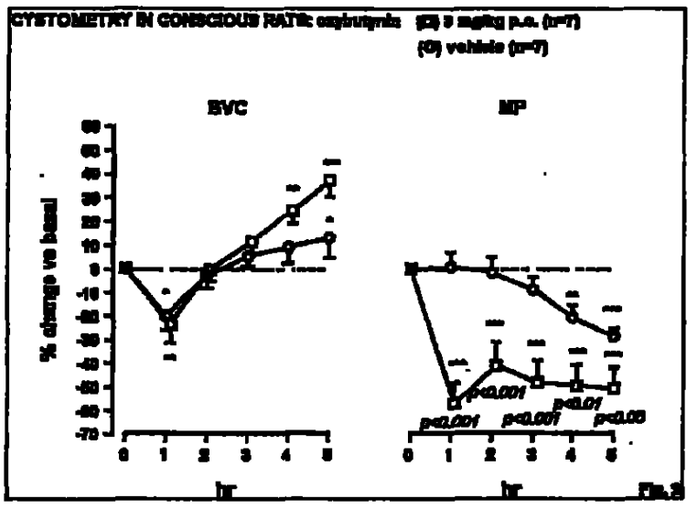

CYSTOMETRY IN CONSCIOUS RATS: oxytriptyline
(O) vehicle (n=7)
BVC
MP
% change vs basal
hr
hr
p<0.001
p<0.001
p<0.001
p<0.01
p<0.05

Fig.2

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)
(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional
(43) Fecha de Publicación Internacional:
17 Abril 2003 (17.04.2003)

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 03/031436 A1

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes [7]: C07D 401/12, A61K 31/47, 31/404, A61P 13/00, C07D 215/12, 215/18, 215/20, 405/12, 215/40, 215/42, 215/26, 401/06, 147/12, 413/12, 409/08, 413/08, 401/14, 405/14, 413/14, 409/14

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2/11282

(22) Fecha de Presentación Internacional: 07 Octubre 2002 (07.10.2002)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
MI2001A002060 5 Octubre 2001 (05.10.2001) IT

(71) Solicitante: *(para todos los Estados excepto US).* **RECORDATI S.A.** [CH/CH]; Piazza Boffalora 4, CH-6830 Chiasso (CH). **RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E. FARMACEUTICA S.PA.** [IT/IT]; Via Matteo Civitali, 1, I-20148 Milán (IT).

(72) Inventores: **LEONARDI, Amadeo;** Via Poliziano, 16, I-20154 Milán (IT). **MOTTA, Gianni;** Via Ungaretti, 19, I-200030 Barlassina (IT). **RIVA, Carlo;** Via Walter, 10, I-21100 Varese (IT). **TESTA, Rodolfo;** Via Pertini, 3/8, I-20060 Vignate (IT). **CORBETT, Jeff, W.;** 6427 Pepperidge Circle, Portage, MI 49024 (US).

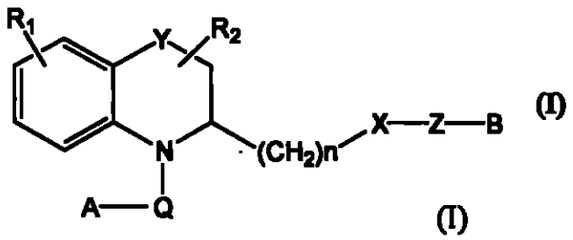
(74) Agente: **SERJEANTS;** 25 The Crescent, King Street, Leicester LH1 6RX (GB).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (*regional*): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- Con reporte de búsqueda internacional
- Antes de la expiración del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones y para ser publicada nuevamente en el caso de la recepción de enmiendas

(54) Título: COMPUESTOS HETEROCICLICOS PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LAS VIAS URINARIAS



(I)

(57) Extracto:. Los compuestos de fórmula (I) son útiles para tratar los trastornos del tracto urinario. En los compuestos I, R_1 = uno o más sustituyentes seleccionados entre H, halógeno, OH, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, NO_2, nitro, fenilo, fenilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, NR_3R_4 (R_3 y R_4 son H, alquilo, acilo o alcoxicarbonilo); R_2 = uno o dos sustituyentes seleccionados de H y alquilo; Y = CH_2 o un enlace; Q = CO, CS ó SO_2; A = alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclo, alquilamino, dialquilamino, arilamino o aralquilamino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; n es 1 ó 2; X = una porción amino seleccionada del grupo de la fórmula (a), (b) y -$N(R_5)$-CH_2-(R_5 = H, metilo, bencilo; W = enlace, N, CH, CH_2, C(CN)C(OH) ó $C(COCH_3)$ (cuando W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH, C(CN)C(OH) ó $C(COCH_3)$, el grupo Z-B se une al átomo W del anillo); cuando X es (a) o (b), Z = enlace, O, S, CH_2, CH_2CH_2, CO, CHOH, OCH_2, NH, NHCO ó $NHCONHCH_2$, pero cuando X es un grupo -$N(R_5)$-CH_2-, Z representa un grupo CH_2CH_2 ó CH_2O, ó Z y B juntos representan un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo; y B es un grupo arilo monocíclico o bicíclico o un heterociclo monocíclico o bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

WO 03/018144 A1

214

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LAS VÍAS URINARIAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos que tienen afinidad por los receptores serotonérgicos, a composiciones farmacéuticas de los mismos y a usos para estos compuestos y composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En los mamíferos, la micción (urinación) es un proceso complejo que requiere la acción integrada de la vejiga, sus esfínteres internos y externos, la musculatura del piso pélvico y el control neurológico sobre estos músculos a tres niveles (en la pared de la vejiga o el esfínter mismo, en los centros autónomos de la médula espinal, y en el sistema nervioso central a nivel del centro de la micción del puente (PMC) en el tallo del cerebro (puente) bajo el control de la corteza cerebral) (De Groat, *Neurobiology of Incontinence*, Ciba Foundation Symposium 151:27, 1990). La micción resulta de la contracción del músculo detrusor, que está constituido por fibras musculares lisas entrelazadas, bajo el control del sistema autónomo parasimpático que se origina en la médula

espinal sacra. Un reflejo de vaciado simple es gatillado por nervios sensoriales para el dolor, temperatura y distensión, que van de la vejiga a la médula espinal sacra. Sin embargo, las vías sensoriales provenientes de la vejiga llegan también al PMC, generando impulsos nerviosos que normalmente inhiben la supresión espinal sacra de la inhibición cortical del arco reflejo, y relajando los músculos del piso pélvico y el esfínter externo. Finalmente, el músculo detrusor se contrae y se produce el vaciado. Las anormalidades de la función de las vías urinarias inferiores, por ejemplo disuria, incontinencia y enuresis, son comunes en la población general. La disuria incluye frecuencia urinaria, nocturia y urgencia, y puede ser causada por cistitis (incluyendo cistitis intersticial), prostatitis o hiperplasia prostática benigna (BPH) (que afecta a aproximadamente del 70% de los varones de edad avanzada), o por trastornos neurológicos. Los síndromes de incontinencia incluyen incontinencia por esfuerzo físico, incontinencia por urgencia, incontinencia por exceso de llenado e incontinencia mixta. La enuresis se refiere a la salida involuntaria de orina en la noche o durante el sueño.

Anteriormente, el tratamiento de la disfunción neuromuscular de las vías urinarias inferiores involucraba la administración de compuestos que actúan directamente sobre los músculos de la vejiga, tales como flavoxato, un fármaco espasmolítico (Ruffman, *J. Int. Med. Res.* 16:317, 1988) que

216

también es activo sobre el PMC (Guarneri et al., *Drugs of Today*, 30:91, 1994), o compuestos anticolinérgicos tales como oxibutinina (Andersson, *Drugs* 36:477, 1988) y tolterodina (Nilvebrant, *Life Sci.* 68(22-23): 2549, 2001). El uso de antagonistas de receptores α_1-adrenérgicos para el tratamiento de la BPH también es común, pero se basa en un mecanismo de acción diferente (Lepor, *Urology*, 42:483, 1993). Sin embargo, los tratamientos que involucran la inhibición directa de la musculatura pélvica (incluyendo el músculo detrusor) pueden tener efectos secundarios no deseados, tales como un vaciado incompleto o páralisis de acomodación del ojo, taquicardia y boca seca (Andersson, *Drugs* 35:477, 1988). Por lo tanto, sería preferible utilizar compuestos que actúen por la vía del sistema nervioso central, por ejemplo, para afectar el reflejo espinal sacro y/o los caminos de inhibición del PMC, de una manera que se restablezca el funcionamiento normal del mecanismo de la micción. La 1-(4-fluorofenil)-4-(6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina se describe en la patente WO 98/38194 como un intermediario en la síntesis de 2-iminotiazol[2,4,3-il]quinolina, teniendo una actividad antagonista glutaminérgica.

La 1-fenil-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina se describe como un antagonista de los receptores α-adrenérgicos en *Indian J. Exp. Biol.* 10 (5): 368-370 (1972).

217

Una serie de 1-aril-4-[2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)-etil]-piperazinas se describen en la patente norteamericana US 3.983.121 como teniendo una actividad hipotensora.

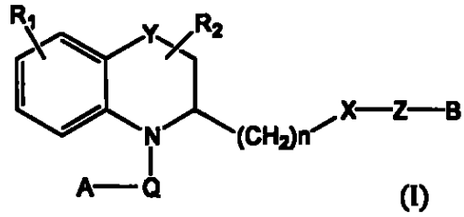
La 1-acetil-2,β-(N-piperidinoetil)-2H-indol-3-ona está descrita en *Chem. Pharm. Bull.* 29:1900-1911 (1981).

Tetrahidroquinolinas N-aciladas estructuralmente complejas que tienen una actividad agonista o antagonista de los receptores de somatostatina, se divulgan en la patente WO 99/52875.

La patente WO 01/49678 divulga una clase de derivados de fenilpiperazina que se describen como teniendo una alta afinidad por el receptor $5HT_{1A}$.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general I:



(I)

donde

R_1 representa uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de hidrógeno y de halógeno y grupos hidroxi, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro, fenilo, fenilo

sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido y NR_3R_4, donde cada uno de R_3 y R_4 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, acilo o alcoxicarbonilo;

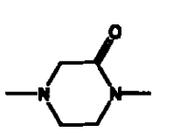
R_2 representa uno o dos sustituyentes seleccionados entre átomos de hidrógeno y grupos alquilo;

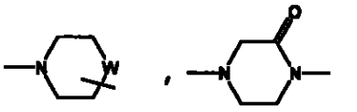
Y representa un grupo CH_2 o un enlace;

Q representa un grupo carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo;

A representa un grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclo, alquilamino, dialquilamino, arilamino o aralquilamino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

n es 1 ó 2;

X representa una porción amino seleccionada entre  , y $-N(R_5)-CH_2-$, donde R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o bencilo y W representa un enlace, un átomo de nitrógeno o un grupo CH, CH_2, C(CN)C(OH) ó $C(COCH_3)$ (cuando W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH, C(CN)C(OH) ó $C(COCH_3)$, el grupo Z-B se une al átomo W del anillo);

cuando X representa un grupo  Z representa un enlace, un átomo de oxígeno o azufre o un grupo CH_2, CH_2CH_2, CO, CHOH, OCH_2, NH, NHCO ó $NHCONHCH_2$,

cuando X representa un grupo $-N(R_5)-CH_2-$, Z representa un grupo CH_2CH_2 ó CH_2O, ó Z y B juntos representan un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo; y

excepto lo dicho anteriormente, B representa un grupo arilo monocíclico o bicíclico o un heterociclo monocíclico o bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

Enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, formas cristalinas, hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos también están incluidos en la invención.

La invención también incluye metabolitos de los compuestos de fórmula I que tienen el mismo tipo de actividad, en adelante denominados metabolitos activos. Un "metabolito" de un compuesto divulgado aquí es un derivado de un compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término "metabolizado" se refiere a la suma de los procesos por los cuales una sustancia particular es alterada en el cuerpo viviente. En breve, todos los compuestos presentes en el cuerpo son manipulados por enzimas dentro del cuerpo, con el fin de derivar energía y/o para eliminarlos del cuerpo. Enzimas específicas producen alteraciones estructurales específicas en el compuesto. Por ejemplo, citocromo P450

cataliza una variedad de reacciones oxidantes y reductoras, en tanto que las uridina difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula activada de ácido glucurónico a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Mayor información sobre el metabolismo puede obtenerse de "*The Pharmacological Basis of Therapeutics*", 9a. Edición, McGraw-Hill (1996), páginas 11-17. Los metabolitos de los compuestos divulgados aquí pueden ser identificados ya sea por administración de los compuestos a un huésped y análisis de muestras de tejido del huésped, o por incubación de los compuestos con células hepáticas in vitro y análisis de los compuestos resultantes. Ambos métodos son bien conocidos en la técnica.

La invención también contempla profármacos que son metabolizados en el cuerpo para generar los compuestos de fórmula I.

En otra modalidad, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula I, o enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos, formas cristalinas, hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, mezclados con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, la invención proporciona el uso de al menos un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para

221

disminuir la frecuencia de las contracciones de la vejiga debidas a distensión de la vejiga, administrándolo a un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita dicho tratamiento. También, la presente invención contempla un método para administrar un compuesto de fórmula I.

En otra modalidad, la invención proporciona el uso de al menos un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para aumentar la capacidad de la vejiga urinaria, administrándolo a un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita dicho tratamiento.

En otra modalidad, esta invención proporciona el uso de al menos un compuesto de fórmula I, en una cantidad eficaz para tratar trastornos de las vías urinarias en un paciente que necesita dicho tratamiento, para mejorar al menos una condición entre urgencia urinaria, vejiga superactiva, frecuencia urinaria aumentada, desempeño urinario disminuido (capacidad disminuida de almacenamiento de la vejiga), cistitis (incluyendo cistitis intersticial), incontinencia, fugas de orina, enuresis, disuria, dificultad para iniciar el chorro de orina, y dificultad para vaciar totalmente la vejiga.

Para tratar los trastornos mencionados más arriba, los compuestos de la invención pueden ser administrados en combinación con fármacos antimuscarínicos conocidos, tales como oxibutinina, tolterodina, darifenacina y temiverina. Análogamente, los compuestos de la invención pueden ser

222

asociados con antagonistas α1-adrenérgicos, tales como prazosina, doxazosina, terazosina, alfuzosina y tamsulosina, para la terapia de los síntomas de las vías urinarias inferiores, ya sea que éstos estén o no asociados con BPH.

En otra modalidad, la invención cubre el uso de al menos un compuesto de fórmula I, en una cantidad eficaz para el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central debidos a una disfunción serotonérgica. Estas disfunciones incluyen ansiedad, depresión, hipertensión, trastornos del ciclo de sueño/vigilia, trastornos alimenticios, conductuales, de la función sexual y cognoscitivos en mamíferos (particularmente en seres humanos) asociados con ataque apoplético, lesiones, demencia, y originados por el desarrollo neurológico, trastornos de hiperactividad por déficit atencional (ADHD), adicción a drogas, privación de drogas, síndrome de intestino irritable. El tratamiento puede efectuarse entregando al medio ambiente del receptor serotonérgico 5-HT_{1A}, por ejemplo al medio extracelular, (o administrando en forma sistémica o local a un mamífero que posee dicho receptor) una cantidad de un compuesto de la invención eficaz para aumentar la duración de la inmovilidad de la vejiga sin contracciones. La presente invención se refiere a un método para administrar un compuesto de la fórmula anterior con los patrones de sustituyentes descritos previamente y combinaciones de dichos sustituyentes.

223

Todas las variables:

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y de preferencia de 1 a 5 átomos de carbono. Este significado se conserva en grupos complejos incluyendo alcoxi, alcoxicarbonilo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilamino, dialquilamino, alquilsulfonilo y aralquilo.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, y de preferencia de 2 a 5 átomos de carbono, y al menos un doble enlace.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos, fusionados o con puente. Los grupos cicloalquilo monocíclicos de preferencia tienen de 3 a 7 átomos de carbono.

El término "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo no aromático insaturado que tiene de 5 a 7 átomos de carbono y al menos un doble enlace.

El término "arilo monocíclico" se refiere a una estructura de anillo carbocíclico aromático que tiene de 5 a 7 átomos de carbono.

El término "arilo bicíclico" se refiere a una estructura de anillo carbocíclico aromático que tiene de 9 a 12 átomos de carbono.

224

El término "arilo" no calificado se refiere ya sea a arilo monocíclico o arilo bicíclico.

El término "heterociclo monocíclico" significa una estructura de anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo, o sea no es un átomo de carbono. Los heteroátomos preferidos incluyen oxígeno, nitrógeno y azufre.

El término "heterociclo bicíclico" significa una estructura de anillo saturado o insaturado que tiene de 9 a 12 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo, o sea no es un átomo de carbono. Los heteroátomos preferidos incluyen oxígeno, nitrógeno y azufre.

El término "heterociclo" no calificado se refiere ya sea a heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico.

Variable A:

En la fórmula general I, la variable A representa un grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclo, alquilamino, dialquilamino, arilamino o aralquilamino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

Los grupos alquilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, neopentilo y 1-etilpropilo. Los sustituyentes para los grupos alquilo A sustituidos incluyen,

pero no están limitados a, átomos de flúor y grupos hidroxi, ciano, alcoxi, arilo, ariloxi, aralcoxi, aciloxi, cicloalquilo, heterociclo y amino. El grupo arilo preferido es fenilo, el grupo ariloxi preferido es fenoxi y el grupo aralcoxi preferido es benciloxi. Estos grupos pueden estar ellos mismos sustituidos, especialmente con sustituyentes pequeños tales como los grupos metilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, hidroxi, metoxi, etoxi, isopropoxi, butoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, acetilo, metiltio y dimetilamino.

Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropilo y ciclohexilo. Los heterociclos preferidos son los grupos 2-tienilo, 3-tienilo, 3-piridilo y 5-benzo[1,3]dioxolilo. Los grupos amino también pueden estar sustituidos con grupos alquilo (especialmente metilo), aralquilo (especialmente bencilo), aroilo (especialmente benzoilo), alquilsulfonilo (especialmente metilsulfonilo), acilo (especialmente acetilo), ciano, carbamoilo y alcoxicarbonilo (especialmente t-butoxicarbonilo).

Los grupos alquenilo adecuados incluyen vinilo, de preferencia sustituido por fenilo o fluorofenilo.

Los grupos cicloalquilo adecuados son los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo y biciclo[2.2.2]octilo. Los

226

sustituyentes preferidos para los grupos cicloalquilo sustituidos son los grupos hidroxi y trifluorometilo.

El grupo cicloalquenilo preferido es ciclohex-3-enilo.

Los grupos arilo A de preferencia son grupos fenilo, y éstos pueden estar sustituidos con sustituyentes pequeños tales como los grupos metilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, hidroxi, metoxi, etoxi, isopropoxi, butoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, acetilo, metiltio y dimetilamino.

Los grupos heterociclo A preferidos incluyen los grupos furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridilo, piperidinilo, morfolino, isoxazolilo, indolilo y 5-benzo[1,3]dioxazolilo. Éstos pueden estar sustituidos con grupos pequeños tales como los grupos acetilo, C_1-C_4alquilo y oxo, y con grupos más grandes tales como alcoxialquilo, 1,2,4-triazol-1-ilmetilo, p-tolilsulfonilo, t-butoxicarbonilo, dimetilaminosulfonilo, 1-pirrolidinil-sulfonilo, morfolinosulfonilo y piperidinosulfonilo.

Los grupos alquilamino A pueden incluir los grupos metilamino, etilamino, isopropilamino, t-butilamino y pentilamino. El grupo dialquilamino A preferido es dimetilamino. El grupo arilamino preferido es anilino, opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo metilo. Los grupos aralquilamino preferidos son bencilamino, 1-

227

fenil-etilamino y 2-feniletilamino, opcionalmente sustituidos con un grupo metoxi.

De máxima preferencia, A es un grupo ciclohexilo.

Variable B:

En la fórmula general I, la variable B representa un grupo arilo monocíclico o bicíclico o un heterociclo monocíclico o bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

El grupo arilo monocíclico preferido es fenilo. Éste puede estar sustituido con sustituyentes pequeños tales como los grupos metilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, hidroxi, metoxi, etoxi, isopropoxi, butoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, acetilo, metiltio y dimetilamino. Puede incluirse más de un sustituyente. Los grupos arilo monocíclicos sustituidos más preferidos son los grupos 2-metoxifenilo y 4-fluoro-2-metoxifenilo.

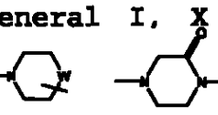
Los grupos arilo bicíclicos preferidos son los grupos naftilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

Los heterociclos monocíclicos adecuados para la variable B incluyen los grupos furilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo y tienilo. Los heterociclos bicíclicos son preferidos, e incluyen indolilo, quinolilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo,

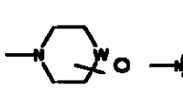
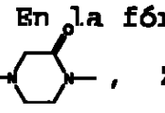
228

benzofuranilo y 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo. Los heterociclos B pueden estar sustituidos con grupos pequeños tales como los grupos metilo, etilo, isopropilo, halo, trifluorometilo, ciano, acetonilo y acetilo.

Variable X:

En la fórmula general I, X representa una porción amino seleccionada entre  -$N(R_5)$-CH_2-, donde R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o bencilo y W representa un enlace, un átomo de nitrógeno o un grupo CH, CH_2, C(CN)C(OH) ó $C(COCH_3)$ (cuando W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH, C(CN)C(OH) ó $C(COCH_3)$, el grupo Z-B se une al átomo W del anillo). El más preferido de éstos es aquél en que W representa un átomo de nitrógeno, o sea 1,4-piperazin-di-ilo.

Variable Z:

En la fórmula general I, cuando X representa un grupo  o  , Z representa un enlace, un átomo de oxígeno o azufre o un grupo CH_2, CH_2CH_2, CO, CHOH, OCH_2, NH, NHCO ó $NHCONHCH_2$. De éstos, un enlace es preferido. Sin embargo, cuando X representa un grupo -$N(R_5)$-CH_2-, Z representa un grupo CH_2CH_2 ó CH_2O, ó Z y B juntos representan un grupo 2,3-

229

dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilo. De éstos, un grupo CH_2O es preferido.

Variable R_1:

De máxima preferencia, R_1 representa un átomo de hidrógeno. Cuando R_1 es distinto de un átomo de hidrógeno, de preferencia representa un sustituyente único que puede estar en la posición 5, 6, 7 u 8, pero de preferencia está en la posición 6. Cuando R_1 es distinto de un átomo de hidrógeno, de preferencia es un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo hidroxi, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, nitro, fenilo o amino.

Otras variables:

R_2 de preferencia es un átomo de hidrógeno, pero puede ser un grupo metilo. La variable n de preferencia es 1. Q de preferencia representa un grupo carbonilo. Y de preferencia representa un grupo CH_2.

Como se indicó anteriormente, la invención además proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene la fórmula general I o un enantiómero, diastereómero, N-óxido, forma cristalina, hidrato, solvato, metabolito activo o sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, mezclado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica

230

también puede incluir aditivos opcionales, tales como un saborizante, un endulzante, un preservante, un pigmento, un aglutinante, un agente de suspensión, un agente dispersante, un colorante, un desintegrante, un excipiente, un lubricante, un aumentador de la absorción, un bactericida y similares, un estabilizador, un plastificante, un aceite comestible, o cualquier combinación de dos o más de dichos aditivos.

Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no están limitados a, etanol, agua, glicerol, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, aceites de vitaminas A y E, aceite mineral, solución salina amortiguada con fosfato, miristilpropionato de PPG2, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, aceite vegetal, aceite animal y solketal.

Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa, sacarosa y lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, goma vegetal, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares.

Los desintegradores adecuados incluyen, pero no están limitados a, almidón tal como almidón de maíz, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de

237

magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.

Los agentes de suspensión adecuados incluyen, pero no están limitados a, bentonita.

Los agentes dispersantes y de suspensión adecuados incluyen, pero no están limitados a, gomas naturales y sintéticas tales como goma vegetal, tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y gelatina.

Los aceites comestibles adecuados incluyen, pero no están limitados a, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco y aceite de cacahuate.

Ejemplos de aditivos adicionales incluyen, pero no están limitados a, sorbitol, talco, ácido esteárico y fosfato dicálcico.

La composición farmacéutica puede ser formulada en formas de dosificación unitarias, tales como tabletas, píldoras, cápsulas, bolos, polvos, gránulos, soluciones parenterales estériles, suspensiones parenterales estériles, emulsiones parenterales estériles, elíxires, tinturas, rocíos líquidos o aerosoles medidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios. Las formas de dosificación unitarias pueden usarse para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación, parches transdérmicos, y una

232

composición liofilizada. En general, puede usarse cualquier tipo de entrega de ingredientes activos que dé como resultado la disponibilidad sistémica de estos ingredientes. De preferencia, la forma de dosificación unitaria es una forma de dosificación oral, de mayor preferencia una forma de dosificación oral sólida; por lo tanto, las formas de dosificación preferidas son tabletas, píldoras y cápsulas. Sin embargo, las preparaciones parenterales son preferidas también.

Las formas de dosificación unitarias sólidas pueden prepararse mezclando los agentes activos de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquier otros aditivos deseados, como se describió más arriba. La mezcla típicamente se combina hasta que se obtiene una mezcla homogénea de los agentes activos de la presente invención con el vehículo y cualesquier otros aditivos deseados, por ejemplo los agentes activos se dispersan uniformemente por toda la composición. En este caso, la composición puede formarse como gránulos secos o húmedos.

Las tabletas o píldoras pueden ser recubiertas o preparadas de otra manera para proporcionar una forma de dosificación unitaria que tenga una acción retardada y/o sostenida, tal como formas de dosificación unitarias de liberación controlada y de liberación retardada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo,

233

estando este último en la forma de una capa o envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para evitar la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o tenga liberación retardada.

Los polímeros biodegradables para controlar la liberación de los agentes activos incluyen, pero no están limitados a, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

Para las formas de dosificación líquidas, las sustancias activas o sus sales fisiológicamente aceptables son disueltas, suspendidas o emulsificadas, opcionalmente con las sustancias que se emplean habitualmente, tales como solubilizantes, emulsificantes u otros auxiliares. Los solventes para las combinaciones de agentes activos y las sales fisiológicamente aceptables correspondientes pueden incluir agua, soluciones salinas fisiológicas o alcoholes, por ejemplo etanol, propanodiol o glicerol. Adicionalmente, pueden usarse soluciones de azúcares tales como soluciones de glucosa o manitol. Una mezcla de los diversos solventes mencionados puede usarse también en la presente invención.

Una forma de dosificación transdérmica está contemplada también por la presente invención. Las formas

234

transdérmicas pueden ser un sistema de difusión transdérmica (parche transdérmico), usando ya sea un depósito de fluido o un sistema de fármaco en la matriz de adhesivo. Otras formas de dosificación transdérmicas incluyen, pero no están limitadas a, geles tópicos, lociones, ungüentos, sistemas y dispositivos transmucosal, y sistemas de entrega iontoforéticos (difusión eléctrica). Las formas de dosificación transdérmicas pueden usarse para la liberación retardada y la liberación sostenida de los agentes activos de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de la presente invención para administración parenteral, y en particular por inyección, típicamente incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se describió más arriba. Un vehículo líquido preferido es aceite vegetal. La inyección puede ser, por ejemplo, intravenosa, epidural, intratecal, intramuscular, intraluminal, intratraqueal o subcutánea.

Los agentes activos también pueden ser administrados en la forma de sistemas de entrega por liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los agentes activos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles tales como vehículos de

fármacos que pueden servir como blanco u objetivo. Estos polímeros incluyen, pero no están limitados a, polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspartamidofenol, y polietilenoxipolilisina sustituida con residuos de palmitoilo.

La composición farmacéutica o las formas de dosificación unitarias de la presente invención pueden ser administradas por una variedad de rutas, tales como las rutas oral y entérica, intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, transmucosas (incluyendo rectal y bucal) y por inhalación.

Preferentemente, se usa la ruta oral o transdérmica (o sea con formulaciones sólidas o líquidas o parches para la piel, respectivamente).

La composición farmacéutica o las formas de dosificación unitarias que comprenden una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención pueden ser administradas a un animal, de preferencia un ser humano, que necesita tratamiento para una disfunción neuromuscular de las vías urinarias inferiores, como describe E. J. McGuire en "Campbell's UROLOGY", 5a. Ed. 616-638, 1986, W.B. Saunders Company, y a pacientes afectados por cualquier disfunción fisiológica relacionada con un deterioro de la función del receptor 5-HT_{1A}. Estas disfunciones incluyen, sin limitación,

236

trastornos del sistema nervioso central tales como depresión, ansiedad, trastornos alimenticios, disfunción sexual, adicción y problemas relacionados.

Como se usa en la presente, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que da como resultado una mejoría medible de al menos un síntoma o parámetro de un trastorno específico. En una modalidad preferida, el compuesto trata los trastornos de las vías urinarias tales como urgencia urinaria, vejiga superactiva, frecuencia urinaria aumentada, desempeño urinario reducido (capacidad reducida de almacenamiento de la vejiga), cistitis (incluyendo cistitis intersticial), incontinencia, fugas de orina, enuresis, disuria, dificultad para iniciar el chorro de orina, y dificultad para vaciar totalmente la vejiga, o trastornos del sistema nervioso central que se deben a una disfunción serotonérgica (tales como ansiedad, depresión, hipertensión, trastornos del ciclo de sueño/vigilia, trastornos alimenticios, conductuales, de la función sexual y cognoscitivos en mamíferos (particularmente un ser humano) asociados con ataque apoplético, lesiones, demencia y que se deben al desarrollo neurológico, trastornos por hiperactividad relacionada con un déficit atencional (ADHD), adicción a drogas, privación de drogas, síndrome de intestino irritable.

La composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria de la presente invención puede ser administrada de

237

acuerdo con una dosificación y un régimen de administración definidos por pruebas de rutina a la luz de las pautas dadas más arriba, con el fin de obtener una actividad óptima y al mismo tiempo minimizar la toxicidad o los efectos secundarios para un paciente particular. Sin embargo, este afinamiento del régimen terapéutico es rutinario a la luz de las pautas dadas aquí.

La dosificación de los agentes activos de la presente invención puede variar de acuerdo con diversos factores tales como enfermedades subyacentes, la condición, peso, sexo y edad del individuo, y el modo de administración. Una cantidad eficaz para tratar un trastorno puede ser determinada fácilmente por métodos empíricos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo estableciendo una matriz de dosificaciones y frecuencias de administración y comparando un grupo de unidades experimentales o sujetos en cada punto de la matriz. La cantidad exacta que será administrada a un paciente variará dependiendo del estado y la gravedad del trastorno y la condición física del paciente. Una mejoría medible de cualquier síntoma o parámetro puede ser determinada por un experto en la técnica o informada por el paciente al médico. Se entenderá que cualquier mejoría o atenuación, que sea clínica o estadísticamente significativa, de cualquier síntoma o parámetro de los trastornos de las vías urinarias, está dentro del alcance de la invención. Una mejoría o atenuación

238

clínicamente significativa quiere decir perceptible al paciente y/o al médico.

Por ejemplo, un paciente individual puede sufrir de varios síntomas de disuria simultáneamente, por ejemplo urgencia y frecuencia excesiva de urinación o ambos, y éstos pueden ser reducidos usando los métodos de la presente invención. En el caso de incontinencia, cualquier reducción en la frecuencia o el volumen de salida no deseada de orina se considera un efecto beneficioso del presente método de tratamiento.

La cantidad del agente que será administrada puede estar en el rango entre aproximadamente de 0.01 y aproximadamente de 25 mg/kg/día, de preferencia entre aproximadamente de 0.1 y aproximadamente de 10 mg/kg/día, y de mayor preferencia entre 0.2 y aproximadamente de 5 mg/kg/día. Se entenderá que las formulaciones farmacéuticas de la presente invención no necesariamente deben contener la cantidad total del agente que es eficaz para tratar el trastorno, ya que pueden alcanzarse cantidades eficaces mediante la administración de una pluralidad de dosis de estas formulaciones farmacéuticas.

En una modalidad preferida de la presente invención, los compuestos son formulados en cápsulas o tabletas, que de preferencia contienen de 50 a 200 mg de los compuestos de la invención, y de preferencia son administradas a un paciente a

239

una dosis diaria total de 50 a 400 mg, de preferencia de 150 a 250 mg, y de mayor preferencia aproximadamente de 200 mg, para aliviar la incontinencia urinaria y las disfunciones bajo tratamiento con el ligando del receptor 5-HT_{1A}.

Una composición farmacéutica para administración parenteral contiene de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 100% en peso de los agentes activos de la presente invención, en base al 100% de peso de la composición farmacéutica total.

Generalmente, las formas de dosificación transdérmicas contienen de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 100% en peso de los agentes activos versus 100% de peso total de la forma de dosificación.

La composición farmacéutica o forma de dosificación unitaria puede ser administrada en una dosis diaria única, o bien la dosificación diaria total puede ser administrada en dosis divididas. Además, puede ser deseable la co-administración o administración consecutiva de otro compuesto para el tratamiento del trastorno. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser administrados en combinación con fármacos antimuscarínicos conocidos, tales como oxibutinina, tolterodina, darifenacina y temiverina. Análogamente, los compuestos de la invención pueden ser asociados con antagonistas α1-adrenérgicos, tales como prazosina, doxazosina, terazosina, alfuzosina y tamsulosina, para la terapia de los síntomas de las vías urinarias inferiores.

240

Para el tratamiento en combinación, donde los compuestos están en formulaciones de dosificación separadas, los compuestos pueden ser administrados simultáneamente, o bien cada uno puede ser administrado a distintos tiempos separados por intervalos. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede ser administrado en la mañana y el compuesto antimuscarínico puede ser administrado en la noche, o viceversa. Compuestos adicionales pueden ser administrados también a intervalos específicos. El orden de la administración dependerá de una variedad de factores, incluyendo la edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad y etiología de los trastornos que serán tratados, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, la historia del tratamiento del paciente, y la capacidad de respuesta del paciente. La determinación del orden de administración puede ser afinada, y este afinamiento es rutinario a la luz de las pautas dadas aquí.

Sin querer estar atados por la teoría, se cree que la administración de antagonistas de los receptores 5-HT_{1A} impide la actividad no deseada del reflejo sacro y/o los mecanismos corticales que controlan la micción. De este modo, está contemplado que una amplia gama de disfunciones neuromusculares de las vías urinarias inferiores pueden ser tratadas usando los compuestos de la presente invención, incluyendo sin limitación, disuria, incontinencia y enuresis (vejiga superactiva). La

241

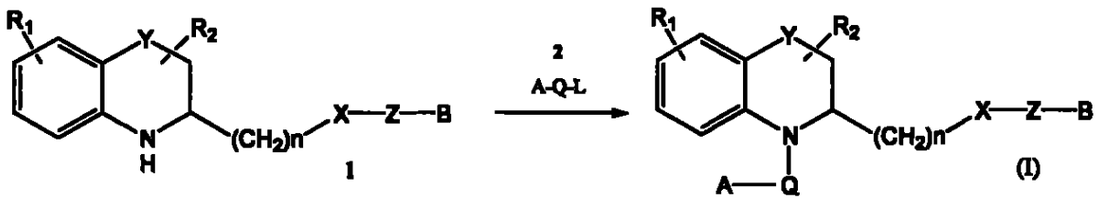
disuria incluye frecuencia urinaria, nocturia, urgencia, desempeño urinario reducido (capacidad reducida de almacenamiento de la vejiga), dificultad para vaciar totalmente la vejiga, o sea durante la micción se expulsa un volumen subóptimo de orina. Los síndromes de la incontinencia incluyen incontinencia por esfuerzo físico, incontinencia por urgencia e incontinencia por enuresis, y también formas mixtas de incontinencia. La enuresis se refiere a la salida involuntaria de orina en la noche o durante el sueño.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central que se deben a una disfunción serotonérgica.

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse generalmente como sigue:

Esquema 1



242

Los compuestos de la invención se obtienen por condensación directa de los compuestos 1 con los compuestos 2. Cuando A es alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclo, (di)alquilamino o amino cíclico y L es un átomo de halógeno, esta etapa es la reacción bien conocida entre un cloruro de ácido o un cloruro de carbamoilo (cloroformamida) y una amina 1. Generalmente, los cloruros de carbamoilo y los cloruros de ácido son ítems disponibles en el comercio, o se preparan por procedimientos convencionales bien documentados en la literatura y muy bien conocidos para los expertos en la técnica. La condensación se efectúa como es habitual en un solvente aprótico (por ejemplo, un solvente clorado o tetrahidrofurano o tolueno) en presencia de una base orgánica o inorgánica, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, como un eliminador de protones a una temperatura en el rango de entre -20°C y la temperatura de reflujo del solvente.

Si el compuesto 2 es un ácido carboxílico (L = OH), la condensación puede efectuarse en presencia de un agente de condensación (por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida o cianofosfonato de dietilo), opcionalmente en presencia de un agente promotor (por ejemplo, N-hidroxisuccinimida, 4-dimetilaminopiridina ó N,N'-carbonildiimidazol) en un solvente aprótico o clorado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida o cloroformo) a entre -10°C y 140°C (Albertson N. F., *Org. React.* 12, 205-218 (1962); Doherty A. M. et al., *J. Med. Chem.* 35, 2-

243

14 (1992); Ishihara Y. et al., *Chem Pharm. Bull.* 39, 3236-3243 (1991)). En algunos casos, los ésteres o amidas intermediarios activados (tales como O-(N-succinimidil) ésteres o N-acilimidazolidas) pueden ser aislados y después se hacen reaccionar con el compuesto 1 para ser transformados en las amidas (I) correspondientes, en un solvente aprótico o clorado a entre 10°C y 100°C. Otro intermediario activado que puede usarse es el anhídrido mixto del ácido carboxílico 2, que se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto 2 (L = OH) con un cloroformiato de alquilo (opcionalmente soportado en resina) en presencia de una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina o N-metilmorfolina), y enseguida haciéndolo reaccionar con el compuesto 1 a entre 0 y 80°C; opcionalmente, puede agregarse un agente promotor (por ejemplo, 1-hidroxipiperidina) antes de la adición de la amina (Albertson N. F., *Org. React.* 12, 157 (1962)). Alternativamente, la condensación puede efectuarse sin solvente a entre 150°C y 220°C (Mitchell J. A. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 53, 1879 (1931)) o en solventes etéreos de alto punto de ebullición (por ejemplo, diglima). También pueden usarse derivados menos reactivos del ácido carboxílico 2, tales como alquil ésteres que, a su vez, pueden ser convertidos en compuestos (I) en presencia de un agente de condensación (por ejemplo trimetilaluminio) en un solvente aprótico y/o clorado (por ejemplo, hexan, diclorometano) a entre -10°C y 80°C, o bien sin solventes a entre 80°C y 180°C (Weinreb S. M. et al.,

244

Tetrahedron Lett. 4171 (1977); Lipton M.F. et al., *Org. Synth.* 59, 49 (1979)). Un procedimiento alternativo para preparar compuestos (I) donde A es alquilamino, dialquilamino, amino cíclico, arilamino o arilalquilamino, consiste en el uso de isocianatos que están disponibles en el comercio o se preparan in situ o a priori por procedimientos convencionales bien conocidos para los expertos en la técnica, o en el uso de carbonildiimidazol o fosgeno u otros compuestos de tipo fosgeno, haciéndolos reaccionar posteriormente en un solvente adecuado (por ejemplo, THF o tolueno o un solvente clorado) con compuesto 1, seguido por la amina apropiada (o viceversa).

Los intermediarios 2 (L = OH, Cl) pueden prepararse por procedimientos estándares bien conocidos para los expertos en la técnica y documentados en la literatura. Los compuestos (I) donde A es un alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi, alcoxi, arilalcoxi, amino, acilamino, cianoamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, pueden prepararse alternativamente a partir de compuestos (I) donde AQ es Hal-Alquil-Q ó CH_2=CHCO (Ia) por sustituciones nucleofílicas simples o adiciones 1,4 (reacciones de Michael) con el reactivo apropiado (por ejemplo, cianamida de sodio, cianuro de sodio, alcóxidos de sodio). La síntesis de los compuestos (I) cuando A contiene un grupo OH o un grupo amino o acilamino requiere una etapa suplementaria de desprotección (y acilación). Por ejemplo, los compuestos (I) con un grupo amino

enmascarado o protegido o un grupo hidroxi protegido, pueden obtenerse por la reacción de (Ia) con bencilato de sodio o azida de sodio o bencilamina o ftalimida de potasio u otros (véase, por ejemplo, T. W. Greene et al., Protective Group in Organic Synthesis, 3a. Ed., Wiley Interscience, New York). Los compuestos (I) se obtienen después de la desprotección o reducción en el caso del grupo azido, por métodos estándares. El método preferido para la síntesis de compuestos (I) donde A contiene un grupo OH, consiste de todas maneras en la reacción de un derivado de O-alquilCOOH O-protegido (o su análogo activado) con compuestos 1. El grupo protector preferido es bencilo, que puede ser removido por hidrogenólisis.

Cuando R_1 y los sustituyentes en el anillo B de los compuestos (I) representan grupos reactivos (por ejemplo, hidroxilo o amino), éstos deben ser protegidos antes de la acilación del Esquema 1, y después desprotegidos siguiendo los métodos conocidos descritos en la referencia anterior T. W. Greene et al.

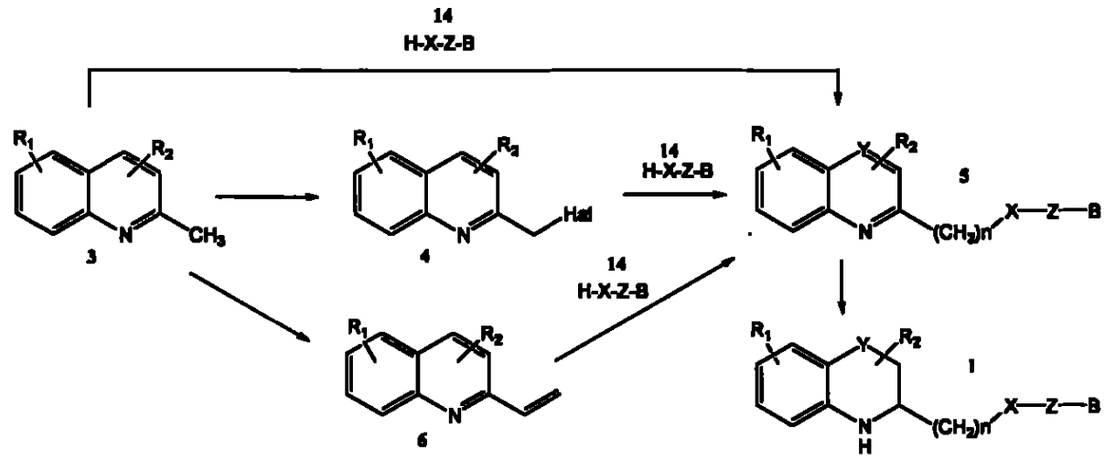
La preparación de los intermediarios 1 puede efectuarse por varios métodos. Los procedimientos principales se describen más adelante.

El primero se detalla en el Esquema 2 e incluye la sustitución nucleofílica de la amina cíclica 14 apropiada en una 2-halometilquinolina 4 o la adición 1,2 a una 2-vinilquinolina 6 en un solvente adecuado (por ejemplo,

246

acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, un solvente clorado, tolueno u otro solvente polar prótico o aprótico) a una temperatura de entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente, en presencia o ausencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina, TEA, carbonato de potasio, 1,8-diazabiciclоundec-7-eno u otras. Los intermediarios 4 pueden prepararse por halogenación del compuesto 3 con N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida, por procedimientos convencionales bien conocidos para los expertos en la técnica y documentados en la parte experimental.

Esquema 2



Aquéllos compuestos 3 que no están disponibles en el comercio pueden prepararse a partir de las anilinas sustituidas correspondientes por los métodos citados por O. Foye et al., *J. Pharm. Sci.* 68(3), 336-338, (1979), o por J. C. Hardy et al.,

247

patente WO 98/38194 o por otros métodos adecuados descritos en la literatura.

Aquéllos compuestos 6 que no están disponibles en el comercio pueden prepararse a partir de los compuestos 3 correspondientes por el método de Buchmann G. et al., *J. Prakt. Chem.* 24(4), 101-112, (1964), o por otros métodos adecuados.

Un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos 5 donde n es 2, es una reacción entre las 2-metilquinolinas 3 y formaldehído en presencia de una amina cíclica apropiada. Ésta es la reacción bien conocida de Mannich, que generalmente se efectúa de la siguiente manera, a saber, la amina en la forma de una sal de adición de ácido se disuelve en una solución acuosa al 40% de formaldehído y enseguida se agrega a una solución alcohólica de 2-metilquinolina, y la mezcla resultante se calienta. Procedimientos de Mannich alternativos, que pueden aplicarse si es necesario, están disponibles y descritos en la literatura. Luego, la amina terciaria 5 es convertida en el intermediario 1 deseado por métodos estándares de hidrogenación, en presencia de un catalizador tal como platino, dióxido de platino, paladio o rodio o níquel, con o sin un soporte tal como carbón mineral o alúmina.

Esta hidrogenación también puede efectuarse usando hidrógeno naciente generado por los metales sodio, litio o potasio y un alcanol inferior, por ejemplo metanol, etanol,

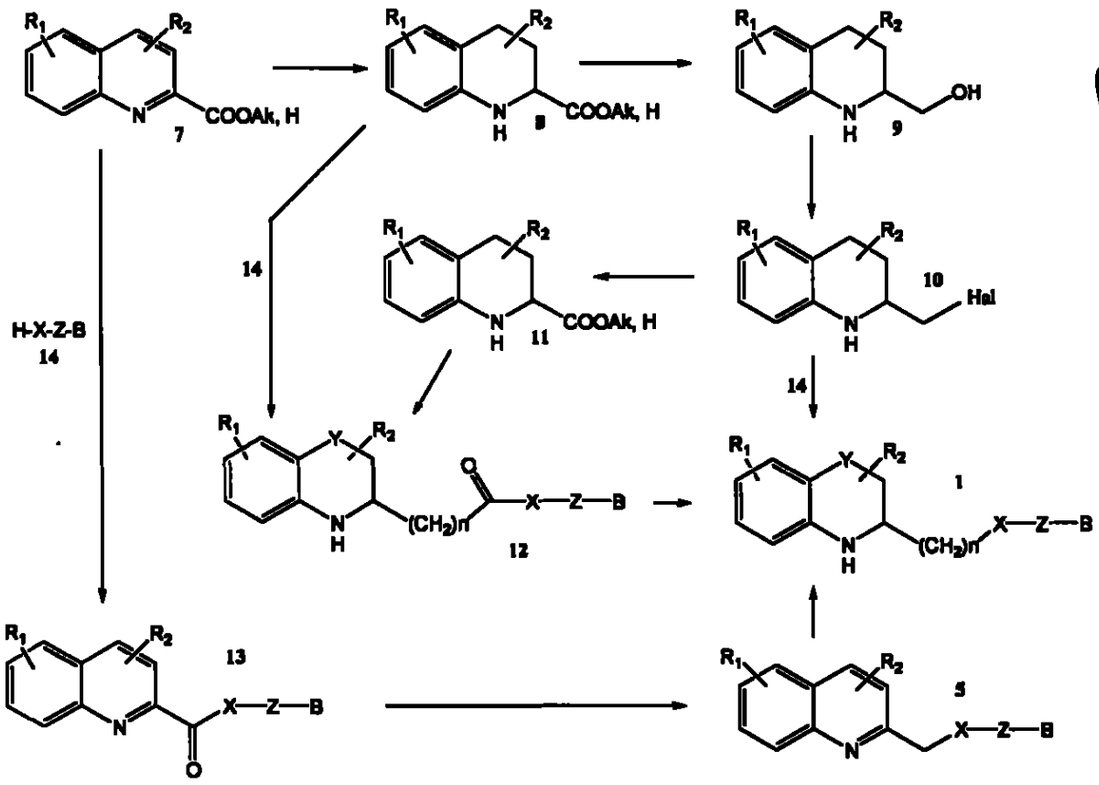
245

propanol, n-butanol, a una temperatura en el rango entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente. También pueden usarse otros métodos de reducción del anillo de piridina, como se detalla en la literatura (C. J. Moody, *SYNLETT* 9, 1029-1030, (1998); B. C. Ranu, *Synth. Comm.* 28(3), 485-492, (1998); P. Balczewsky, *Synth. Comm.* 20 (18), 2815-2819 (1990); A Srikrishna, *Tetrahedron* 52 (5), 1631-1636 (1996)).

La misma propuesta sintética puede usarse para preparar los derivados de indolilo correspondientes (equivalentes al compuesto 5) a partir de análogos de 2-metilindol, reduciéndolos posteriormente a los derivados de indolina correspondientes al compuesto 1.

Un procedimiento alternativo para preparar los compuestos 1 se ilustra en el Esquema 3.

Esquema 3



Los intermediarios 7 están disponibles en el comercio o pueden prepararse por métodos bien conocidos para los expertos en la técnica y citados en la literatura, por ejemplo por la reacción de Reissert, tratando la quinolina apropiada con ion cianuro o equivalente (por ejemplo, trimetilsililcianuro, Popp, F.D. *Heterocycles*, 23, 731, 1985; D. E. Portlock, patente norteamericana US 4,461,896; Renaud, A. et· al., patente europea EP 322,263) o por reacción de haloformación a partir de la 2-metilquinolina apropiada mediante halogenación exhaustiva seguida por hidrólisis (Ejima,

250

A. et al., patente norteamericana US 6,169,086), o haciendo reaccionar una anilina apropiadamente sustituida con acetilendicarboxilato de dimetilo en un solvente de alto punto de ebullición (por ejemplo, éter difenílico), para dar el compuesto 7 como un 4-hidroxi derivado que, a su vez, puede ser convertido en un 4-halo derivado (oxicloruro de fósforo). El compuesto 7 puede ser reducido a los 1,2,3,4-tetrahidroderivados 8 correspondientes por los mismos procedimientos de hidrogenación citados más arriba, y condensados por métodos estándares con las aminas cíclicas apropiadas para dar las amidas 12 (véase más arriba para las reacciones de condensación). La etapa siguiente es una reducción estándar con hidruro de litio y aluminio o borano o, cuando es necesario, una reducción no estándar (por ejemplo, conversión en una tioamida y reducción con boro e hidruro de sodio) para convertir la función carbonilo de la amida en un grupo metileno. La reducción se efectúa disolviendo la amida en un solvente tal como dioxano y después agregando lentamente la solución orgánica a una suspensión espesa de hidruro de litio y aluminio en dioxano anhidro o tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano u otro solvente. La etapa de hidrogenación catalítica que reduce el hetero anillo en el núcleo de quinolina también puede efectuarse en los productos de reducción 5, obtenidos por el mismo procedimiento indicado más arriba por reducción de los intermediarios 13, obtenidos a su

vez a partir de los compuestos 7. El grupo carboxi de los intermediarios 8 también puede ser reducido de manera estándar (véase R. Nagata et al., *J. Med. Chem.* 37, 3956-3968 (1994)) para dar los alcoholes 9 que, a su vez, pueden ser convertidos en haloderivados 10 por procedimientos de halogenación estándar ($SOCl_2$, PBr_3 u otros), o por la reacción de Mitsunobu (R. Nagata o tetracloruro de carbono, trifenilfosfina y un solvente clorado u otros, entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo). Los compuestos 10 pueden hacerse reaccionar mediante métodos clásicos de sustitución nucleofílica, muy bien conocidos para los expertos en la técnica, con las aminas cíclicas apropiadas para dar los compuestos 1. Los compuestos 10 también pueden usarse en reacciones de homologación que llevan a la formación de los compuestos 11 (por ejemplo, por sustitución nucleofílica con cianuro, hidrólisis y reesterificación). Esta última ruta de reacción completa puede llevarse a cabo por métodos convencionales que están bien documentados en la literatura (véase por ejemplo, R. Nagata et al.).

Además de los procedimientos anteriores, hay dos métodos relacionados similares para preparar los mismos compuestos. La primera variación utiliza una 2-formilquinolina (obtenida, por ejemplo, por oxidación con dióxido de selenio de los derivados 3 (Esquema 2) como material de partida, en lugar del ácido 2-carboxílico correspondiente. El compuesto 2-formil

252

puede hacerse reaccionar simultáneamente con la amina 14 y ser reducido por hidrogenación sobre níquel Raney, óxido de platino (catalizador de Adams) o un catalizador hecho de hasta 5% de paladio en sulfato de bario. La reacción combinada generalmente se efectúa en un solvente adecuado, tal como alcohol absoluto. Este último procedimiento también puede efectuarse usando un método clásico de aminación reductora y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, seguido por hidrogenación del núcleo de piridina. Si R_1 es nitro, debe introducirse una etapa de nitración, por ejemplo, en los compuestos 10 u 11 (preferido) en que R_1 es H. El mejor modo para llevar a cabo la etapa de nitración es usar un compuesto 11 N-protegido (por ejemplo, el N-ciclohexilcarbonil derivado 15 (véase Esquema 4)). Los compuestos de la invención en que R_1 es nitro también pueden prepararse por nitro-dediazosustitución (reacción de Sandmeyer) en sal de diazonio de compuestos de anilina, y también compuestos donde R_1 es halógeno, que pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes donde R_1 es nitro, por reducción a la amina, seguida por diazotización y posterior conversión en el compuesto halogenado por métodos bien conocidos.

Si R_1 es Br, debe introducirse por ejemplo una etapa de bromación (con N-bromosuccinimida en DMF), por ejemplo, en los compuestos 10 u 11 (preferido) en que R_1 es H. La bromación

253

en los compuestos 15 (Esquema 4) requiere condiciones más severas (por ejemplo, Br_2 con catálisis con Fe en diclorometano u otros métodos de la literatura (véase Nagata R., más arriba)). Debe hacerse notar que los materiales de partida requeridos para todas estas reacciones están disponibles en el comercio o bien se preparan fácilmente usando técnicas estándares y procedimientos normales de síntesis orgánica. Estas técnicas están divulgadas en textos estándares de síntesis orgánica y/o publicadas en referencias específicas de la literatura.

Los compuestos (I) donde Y es un enlace (2,3-dihidroindoles) pueden prepararse en forma análoga a los procedimientos detallados más arriba para los derivados de tetrahidroquinolina (véase Nagata R., más arriba). Condiciones más severas se requieren para las acilaciones que llevan a los compuestos (I) cuando el heterociclo es un derivado de indol. El uso de bases fuertes es necesario para desprotonar el grupo NH del indol para convertirlo en un buen nucleófilo (véase T. W. Greene et al., Protective Group in Organic Synthesis, 3a. Ed., Wiley Interscience, New York, 1999). Cuando B no es un indol N-protegido, la última etapa de acilación para formar el compuesto (I) debe efectuarse después de proteger el indol B con un grupo apropiado, tal como un grupo sililo o terbutoxicarbonilo u otro (véase T. W. Greene, más arriba). Después, el compuesto (I) protegido obtenido debe ser

254

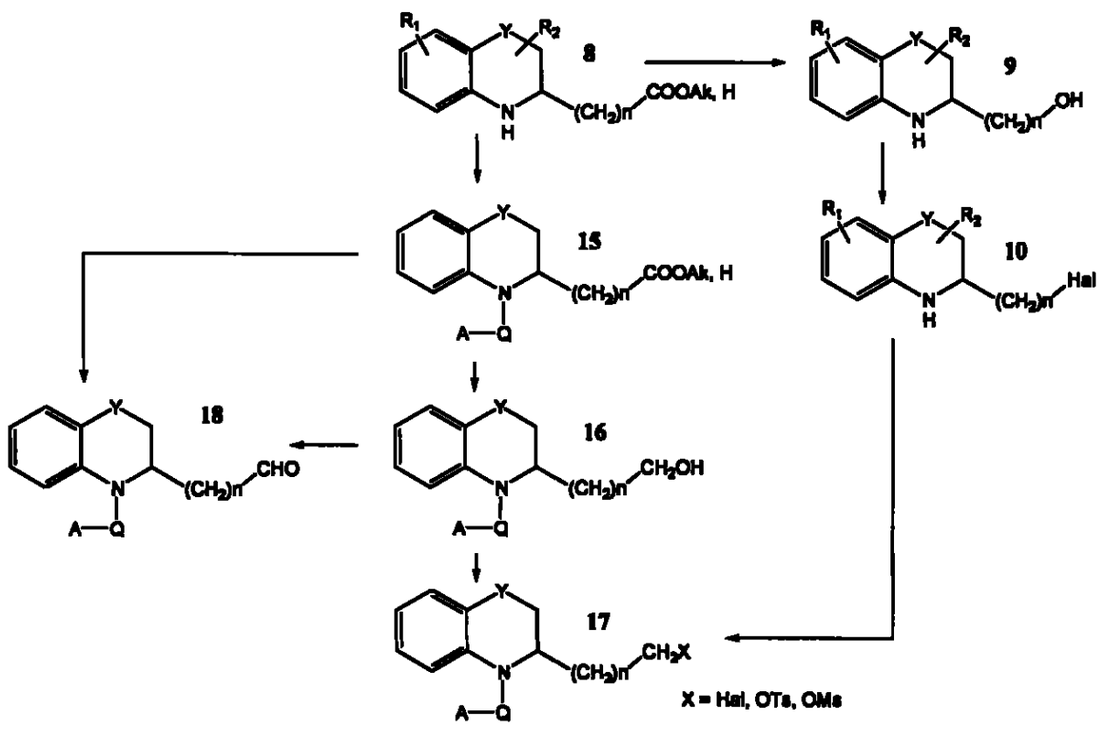
desprotegido por métodos estándares. Alternativamente, los compuestos (I) donde B es indol u otro hetero anillo potencialmente reactivo pueden prepararse partiendo, por ejemplo, de un indol-2-carboxilato de metilo o de etilo, N-acilándolo y reduciendo el grupo carboxilato, evitando condiciones de reacción severas, por ejemplo usando $CaBH_4$ o hidrolizando la porción éster, y efectuando la reducción en el anhídrido mixto obtenido del ácido indol-2-carboxílico y cloroformiato de etilo con borohidruro de sodio. Estos derivados de N-acil-2-indolilmetanol pueden ser convertidos en los compuestos (I) finales que tienen un indol como B, como se describió para el intermediario 9 (Esquema 3).

Los compuestos donde Y es un CH que lleva un doble enlace pueden obtenerse como se describe en la patente norteamericana US 3,929,784 por el método de Reissert partiendo de una quinolina apropiada, o por otro método conocido o sus variaciones. Por ejemplo, haciendo reaccionar una quinolina sustituida con cloruro benzoilo y cianuro de potasio, se puede obtener 1-benzoil-2-ciano(sustituido)-1,2-dihidroquinolina, o por la reacción con cloruro de benzoilo y malonato de dietilo (CA76:59409) seguida por hidrólisis/descarboxilación, se puede preparar el derivado 2-quinolina acético. Enseguida, las metodologías de reacción clásicas pueden proporcionar el mismo tipo de intermediarios descritos para los tetrahidro compuestos.

255

Un procedimiento alternativo para obtener los compuestos (I) de la invención, especialmente factible cuando se trata de compuestos ópticamente activos, se describe en el Esquema 4.

Esquema 4



El grupo NH de los intermediarios 8 y 11 puede ser acilado de manera estándar (véase más arriba para la acilación de los intermediarios 1) para dar compuestos 15 polifuncionalizados que, a su vez, pueden ser reducidos selectivamente por métodos conocidos de la literatura (por

256

ejemplo, borohidruro de litio, borohidruro de sodio en alcoholes o agua, borohidruro de sodio-cloruro de litio o borohidruro de sodio-cloruro de calcio, borohidruro de calcio, complejo de borano-THF o complejo de borano-dimetil sulfuro o, sólo cuando **8** u **11** es un ácido carboxílico, generando el anhídrido mixto con un cloroformiato y una base y reduciéndolo con borohidruro de sodio). Alternativamente, los alcoholes **16** pueden prepararse haciendo reaccionar los intermediarios **9** con un exceso de reactivo de acilación para dar los derivados O,N-diacilados correspondientes, que a su vez pueden ser O-monohidrolizados selectivamente por métodos conocidos. Los alcoholes **16** así obtenidos pueden ser convertidos en el haloderivado **17** por procedimientos de halogenación estándar ($SOCl_2$, PBr_3 u otro) o por la reacción de Mitsunobu (R. Nagata ó CCl_4, trifenilfosfina/solvente clorado u otro, temperatura ambiente-temperatura de reflujo). El compuesto **17** puede hacerse reaccionar mediante métodos clásicos de sustitución nucleofílica, muy bien conocidos para los expertos en la técnica, con la amina cíclica apropiada para dar los compuestos (I). Los compuestos **17** también pueden prepararse efectuando las reacciones de acilación en el intermediario **10**.

Un procedimiento alternativo para obtener los compuestos (I) de la invención consiste en hacer reaccionar en forma de aminación reductora, el aldehído **18** con aminas **14**. El intermediario **18** puede ser generado reduciendo selectivamente

los compuestos 15 (por ejemplo, con hidruro de diisobutilaluminio o mediante la reacción de Rosemund (*Bull. Chem. Soc. Jpn.* 58 (11), 3337-45, (1985)) u otros métodos (*J. Org. Chem.* 64 (24), 8962-8964, (1999), o *J. Org. Chem.* 51 (5), 705-12, (1986)). Alternativamente, los alcoholes 16 pueden ser oxidados a compuestos 18 por métodos conocidos (por ejemplo, la oxidación de Swern o métodos de oxidación basados en DMSO (*Synthesis*, 857 (1990) o dicromato de piridinio o reactivo de Martin o dióxido de manganeso).

Los compuestos 15 son intermediarios muy útiles para la síntesis de los compuestos 15 donde R_2 es un grupo 2-alquilo. Este grupo puede ser introducido por una abstracción del protón en la posición 2 del anillo de tetrahidroquinolina con una base fuerte (por ejemplo, $NaNH_2$, NaH, BuLi, etc.) y alquilación con el halogenuro de alquilo apropiado (véase *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5, 1527, (1995)). Los compuestos (I) en que R_1 es arilo o heteroarilo pueden obtenerse por el muy bien conocido acoplamiento de Suzuki de los compuestos (I) con R_1=Br. Los procedimientos químicos están muy bien documentados en la parte experimental.

Los N-óxidos de los compuestos (I) pueden ser sintetizados por procedimientos de oxidación simples conocidos para los expertos en la técnica. El procedimiento de oxidación descrito por Brougham P., *Synthesis*, 1015-1017 (1987), permite

la diferenciación de los dos átomos de nitrógeno del anillo de piperazina, permitiendo obtener los N-óxidos y N,N'-dióxido.

Los compuestos (I) mencionados más arriba, compuestos de tetrahidro o dihidroquinolina y 2,3-dihidroindol, llevan un estereocentro en la posición 2 del hetero anillo y pueden obtenerse como dos enantiómeros.

La resolución de la forma racémica del compuesto (I) puede efectuarse por cristalización fraccionada de la sal diastereoisomérica preparada por salificación del compuesto (I) con un ácido ópticamente activo, o por métodos de cromatografía en columna quiral preparatoria, como se describe en la parte experimental.

Los enantiómeros del compuesto (I) pueden obtenerse por síntesis estereoespecífica, partiendo de los compuestos 8 homoquirales (Esquema 3). Éstos pueden obtenerse por métodos conocidos que incluyen la N-derivatización de los ésteres con compuestos quirales, separación por columna cromatográfica o cristalización fraccionada o hidrólisis de la mezcla de ácidos diastereoméricos, seguida por cristalización fraccionada y desprotección (M. Paglialunga et al, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, 596-600, (1976)). Alternativamente, puede efectuarse la cristalización fraccionada directa de la sal de los ácidos 8 N-protegidos con bases ópticamente activas (D. E. Portlock, patente norteamericana US 4.461.896).

Los compuestos 8 homoquirales (Esquema 3) también pueden obtenerse por resolución enzimática (S. Katayama et al., *Tetrahedron Asymmetry* 9, 4295-4299, (1998)).

La preparación de las aminas cíclicas intermediarias 14, no conocida todavía en la literatura, usa procedimientos de síntesis bien conocidos para los expertos en la técnica, que comprenden la síntesis de una anilina apropiada mediante reacciones estándares y la ciclización subsiguiente con bis-(2-cloroetil)amina para proporcionar piperazina, siguiendo el método de Prelog V. et al., *Collect. Czech. Chem. Comm.* 5, 497-502 (1933)) o sus variaciones (Elworthy T. R., *J. Med. Chem.* 40, 2674-2687 (1997)).

La preparación de las aril o heterociclopiperidinas intermediarias no disponibles en el comercio puede efectuarse por métodos conocidos, que incluyen la reacción de compuestos aril o heterociclo organometálicos con piperidonas N-protegidas (por ejemplo, carbobenciloxi o ter-butoxicarbonil piperidonas o etoxicarbonil piperidonas) para proporcionar compuestos de 4-aril o heterociclopiperidinol, que pueden ser deshidratados y reducidos o desoxigenados para dar compuestos 14. Alternativamente, las piperidonas N-protegidas (por ejemplo, carbobenciloxi y terbutoxicarbonil o etoxicarbonil piperidonas) pueden ser convertidas en sus silil enol éteres y hacerse reaccionar, mediante reacciones catalizadas por paladio, con compuestos aril o heterociclo organometálicos o ácidos o

260

ésteres aril o heterocicloborónicos, para proporcionar los eno compuestos que después son reducidos a los compuestos **14**. Las otras aminas cíclicas **14** requeridas pueden, a su vez, ser preparadas por métodos conocidos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1. Curso en el tiempo de los cambios de BVC y MP en ratas después de la administración oral de vehículo (círculos) o 3.0 mg/kg del compuesto racémico ((±)1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)piperazina) del Ejemplo 1 (cuadrados). Los datos representan el porcentaje de cambios *versus* los valores basales a diferentes tiempos desde el tratamiento. "n" = número de ratas/grupo. La significancia mostrada como p <..... (entre tratamientos: ANOVA de VARIABLES DE CONTRASTE) indica la diferencia entre la tendencia observada en el control (vehículo) y los grupos tratados. Los asteriscos (* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$ y *** = $p < 0.001$) indican la significancia entre el valor observado en el tiempo reportado y el valor basal (dentro del tratamiento).

Figura 2. Curso en el tiempo de los cambios de BVC y MP en ratas después de la administración oral de vehículo (círculos) o 3.0 mg/kg de oxibutinina (cuadrados). Los datos se expresan como en la Figura 1.

267

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no la limitan. Los espectros RMN-^{1}H fueron tomados a 200 MHz en $CDCl_3$, a menos que se especifique otra cosa. Las principales abreviaturas usadas en los ejemplos son las siguientes: $CHCl_3$ significa cloroformo libre de alcohol, THF significa tetrahidrofurano, Me significa metilo, Et significa etilo, Ph significa fenilo, Ac significa acetilo, DMF significa N,N-dimetilformamida, DIPEA significa N,N-diisopropiletilamina, TEA significa trietilamina, NBS significa N-bromosuccinimida, AIBN significa azoisobutironitrilo, DMAP significa 4-dimetilaminopiridina.

Ejemplo 1

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

(+)-1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

(-)-1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

a) 2-Clorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 1A)

262

Una solución de 0,13 g de 2-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (preparada como se describió en Nagata R. et al., *J. Med. Chem.* 37, 3956-3968 (1994)), 0.39 g de Ph_3P en 5 ml de $CHCl_3$ y 3 ml de CCl_4, fue agitada a 50°C por 6 horas. La mezcla fue evaporada a sequedad y el residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-acetato de etilo 97:3) para dar 0,09 g (66%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 1,00-2,00 (b, 1H), 1,65-1,85 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 1H), 2,60-2,95 (m, 2H), 3,45-3,70 (m, 3H), 6,50-6,70 (m, 2H), 6,90-7,10 (m, 2H).

b) 1-(4-Indolil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina (Compuesto 1B)

0,13 g de Compuesto 1A y 0,20 g de 1-(4-indolil)-piperazina (patente WO 99/67237) en 1,5 ml de DMF fueron agitados a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 horas. La mezcla enfriada fue vertida en 20 ml de agua y extraída con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada a sequedad. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-acetato de etilo 7:3) para dar 0,08 g (32%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 1,45-1,75 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,45-3,10 (m, 8H), 3,20-3,60 (m, 6H), 6,50-6,70 (m, 4H), 6,90-7,05 (m, 2H), 7,05-7,20 (m, 3H), 8,25 (s amplio, 1H).

263

c) 1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

Una mezcla de 0,07 g de Compuesto 1B, 0,05 ml de DIPEA, 0,04 ml de cloruro de ciclohexancarbonilo y 1,5 ml de tolueno, fue agitada a 20-25°C bajo una atmósfera de nitrógeno por una hora. La solución fue lavada con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (3 x 3 ml) y 3 ml de agua. La capa orgánica, secada sobre sulfato de sodio anhidro, fue evaporada a sequedad, y el residuo fue purificado por cromatografía instantánea (diclorometano - metanol 95:5) para dar 0,03 g (33%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 0,80-2,05 (m, 12H), 2,05-2,25 (m, 1H), 2,25-2,85 (m, 8H), 3,10-3,35 (m, 4H), 5,00-5,25 (m, 1H), 6,45-6,60 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 7H), 8,20 (s amplio, 1H).

Alternativamente, el compuesto del Ejemplo 1 puede prepararse por el procedimiento siguiente:

d) 1-(4-Indolil)-4-(quinolin-2-ilmetil)-piperazina (Compuesto 1C)

Una mezcla de 2-clorometilquinolina (2,56 g), DIPEA (4,16 ml) y 1-(4-indolil)-piperazina (2,65 g) en DMF (4 ml), fue calentada a 120-130°C por 3-4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con agua (50-60 ml); los líquidos fueron decantados y se extrajo con éter

dietílico (3 x 40 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró; el residuo sólido fue disuelto en diclorometano, lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio y filtrado.

Las capas orgánicas combinadas fueron evaporadas a sequedad a presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo-éter de petróleo 75:25, para dar 2,87 g (70%) del compuesto deseado como un sólido.

RMN-^{1}H (δ): 2,65-2,96 (m, 4H), 3,28-3,42 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 6,51-6,66 (m, 2H), 6,98-7,18 (m, 3H), 7,48-7,61 (m, 1H), 7,61-7,89 (m, 3H), 8,07-8,28 (m, 3H).

e) 1-(4-Indolil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina (Compuesto 1B)

Una mezcla de Compuesto 1C (2,87 g), PtO_2 (101 mg) y ácido acético (50 ml) fue hidrogenada a una presión de hidrógeno de 15 psi (103.455 Pascal) en un aparato Parr a temperatura ambiente. El catalizador fue separado por filtración y lavado con metanol. El solvente fue evaporado a presión reducida, el residuo fue recogido con diclorometano (20 ml) y alcalinizado con hidróxido de sodio 1N (pH > 8). El extracto acuoso fue extraído dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas al vacío. El producto crudo fue

265

purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano-metanol 97:3, para dar 2,22 g (76,5%) del compuesto del título.

f) 1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

Cloruro de ciclohexancarbonilo (1,03 ml) fue agregado a una solución de Compuesto 1B (2,22 g), TEA (1,33 ml) en diclorometano (30 ml) enfriada a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 2-3 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla resultante fue lavada con hidróxido de sodio 1N (pH > 8) y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada al vacío.

El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con tolueno-acetona · 8:2, para proporcionar 2,41 g (81%) del compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. La cristalización en MeCN proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. P.f. 180-181°C.

Alternativamente, el compuesto crudo fue purificado directamente por cristalización en MeCN, proporcionando el compuesto del título puro.

Alternativamente, el Compuesto 1B puede prepararse por el procedimiento sintético que se describe a continuación:

266

g) 1-(4-Indolil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilcarbonil)-piperazina (Compuesto 1D)

TEA (0,48 ml) y cianofosfonato de dietilo (0,53 ml) fueron agregados a una solución con agitación de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico (0,594 g) y 1-(4-indolil)-piperazina (0,675 g) en DMF (24 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas. Fue diluida con H_2O (300 ml) y el precipitado blanco que se formó fue filtrado y secado sobre sulfato de sodio disolviéndolo en CH_2Cl_2, y la solución fue evaporada a sequedad *al vacío*. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 1:1, para dar 0,7 g (58%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 1,60-1,90 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,70-3,00 (m, 2H), 3,20-3,35 (m, 4H), 3,65-4,10 (m, 4H), 4,40 (dd, 1H), 4,50 (s, 1H), 6,51-6,75 (m, 4H), 6,95-7,30 (m, 5H), 8,25 (s, 1H).

h) 1-(4-Indolil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina (Compuesto 1B)

Se agregó borano 10M-dimetilsulfuro (0,21 ml) a una solución con agitación de Compuesto 1D (0,25 g) en THF (5 ml) a 0°C. La solución fue calentada a reflujo por una hora, enfriada a temperatura ambiente y diluida con una solución saturada de cloruro de amonio. La solución resultante fue extraída con CH_2Cl_2 (20 ml), secada sobre sulfato de sodio y evaporada al

267

vacío. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 1:1, para dar 0,12 g (49%) del compuesto del título.

(+)-1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina y
(-)-1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto racémico del Ejemplo 1 fue sometido a cromatografía en columna quiral (Chiralpack AD 0,46 x 25 cm; eluyente dietilamina al 0,1% en etanol; velocidad de flujo 65 ml/minutos; λ = 235 nM, proporcionando los dos enantiómeros:

Ej. (+)-1 α_D: + 142° (c = 0,5, $CHCl_3$)

Ej. (-)-1 α_D: - 147° (c = 0,57, $CHCl_3$)

El compuesto del Ejemplo (+)-1 fue convertido en la sal de monometanosulfonato correspondiente por métodos convencionales y, después de la cristalización en i-propanol y mezclas de i-propanol-agua 4:1, 1:1 y 1:4, presentó un pico de fusión en DSC de 143°C.

De manera similar, después de la cristalización en mezclas de etanol-agua 4:1, 1:1 y 1:4, presentó un pico de fusión en DSC de 151°C.

Ejemplo 2

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina

268

a) 2-[4-(2-Metoxifenil)-1-piperazinilmetil]-quinolina (Compuesto 2A)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1C, sustituyendo 1-(4-indolil)-piperazina por 1-(2-metoxifenil)-piperazina. La purificación se efectuó por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 4:6, para dar el compuesto del título (63,6%).
RMN-^{1}H (δ): 2,69-2,86 (m, 4H), 2,98-3,27 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,79-7,04 (m, 4H), 7,49-7,58 (m, 1H), 7,63-7,79 (m, 3H), 8,03-8,21 (m, 2H).

b) 1-(1,2,3,4-Tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina (Compuesto 2B)

El Compuesto 2B fue obtenido de la misma manera descrita para el Compuesto 1B (etapa e), pero partiendo del Compuesto 2A en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano-metanol 97:3, para dar el compuesto del título (57%).
RMN-^{1}H (δ): 1,48-1,67 (m, 1H), 1,80-1,99 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,51-2,67 (m, 4H), 2,72-2,98 (m, 4H), 3,02-3,27 (m, 4H), 3,37-3,59 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 4,56-4,77 (b, 1H), 6,48-6,67 (m, 2H), 6,83-7,08 (m, 6H).

269

c) 1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il-metil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado por el procedimiento de acilación alternativo (etapa f) descrito para el compuesto del Ejemplo 1, partiendo del Compuesto 2B en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado dos veces por cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano-metanol 95:5 y luego con tolueno-acetona 85:15, para proporcionar el compuesto del título (69%). P.f. 45,5°C (dec.). RMN-^{1}H (δ): 0,86-2,00 (m, 11H), 2,02-2,21 (m, 1H), 2,25-2,81 (m, 9H), 2,92-3,16 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,99-5,21 (m, 1H), 6,81-8,04 (m, 4H), 7,08-7,29 (m, 4H).

Ejemplo 3

1-[2-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)-etil]-4-(2-metoxifenil)-piperazina

a) 1-[2-(1,2,3,4-Tetrahidroquinolin-2-il)-etil]-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina (Compuesto 3A)

El Compuesto 3A se obtuvo de la manera descrita para el Compuesto 1B (etapa e), pero partiendo de 1-[2-(2-quinolinil)-etil]-4-(2-metoxifenil)-piperazina (patente norte-americana US 3.983.121) en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo

con diclorometano-metanol 93:7, para dar 0,115 g (43%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 1,54-2,03 (m, 4H), 2,51-2,72 (m, 4H), 2,73-2,97 (m, 4H), 3,01-3,40 (m, 4H), 3,31-3,49 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,47 (d, 1H), 6,51-6,62 (m, 1H), 6,81-7,09 (m, 6H).

b) 1-[2-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)-etil]-4-(2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo (etapa f) descrito para el compuesto del Ejemplo 1, partiendo del Compuesto 3A en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado dos veces por cromatografía instantánea, eluyendo primero con diclorometano-metanol 94:6 y luego con acetato de etilo-amoníaco metanólico 2N 98:2, para proporcionar 0,13 g del compuesto del título como un sólido que contenía ácido ciclohexancarboxílico como la principal impureza. Este sólido fue disuelto en diclorometano (5 ml) y lavado con hidróxido de sodio 1N (2 x 3 ml). La parte orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada a presión reducida, para dar 0,091 g (62%) del compuesto nombrado.

RMN-^{1}H (δ): 0,89-2,00 (m, 13H), 2,23-2,81 (m, 10H), 2,94-3,15 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,78-5,04 (m, 1H), 6,76-7,28 (m, 8H).

Ejemplo 4

271

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina

a) 2-[4-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-fenil]-1-piperazinil-metil]quinolina (Compuesto 4A)

El Compuesto 4A se obtuvo de la manera descrita para el Compuesto 1C (procedimiento d), pero usando 1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxifenil)]-piperazina en lugar de 1-(4-indolil)-piperazina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 55:45, para dar el compuesto del título (88%).

RMN-^{1}H (δ): 2,60-2,83 (m, 4H), 3,06-3,27 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 4,40 (q, 4H), 6,88-7,09 (m, 4H), 7,46-7,62 (m, 1H), 7,66-7,85 (m, 3H), 8,03-8,21 (m, 2H).

b) 1-(1,2,3,4-Tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina (Compuesto 4B)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (procedimiento e), partiendo del Compuesto 4A en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano-metanol 97:3, para dar el compuesto del título (61%).

RMN-^{1}H (δ): 1,45-1,71 (m, 1H), 1,82-2,00 (m, 1H), 2,40-2,64 (m, 4H), 2,69-2,91 (m, 4H), 3,04-3,26 (m, 4H), 3,37-3,57 (m, 1H),

4,41 (q, 2H), 4,56-4,76 (amplio, 1H), 6,48-6,67 (m, 2H), 6,85-7,09 (m, 6H).

c) 1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 4B en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 7:3, para dar el compuesto del título (89%). P.f. 46°C (dec.).

RMN-^{1}H (δ): 0,81-1,99 (m, 12H), 2,01-2,19 (m, 1H), 2,24-2,78 (m, 8H), 2,92-3,13 (m, 4H), 4,39 (q, 2H), 4,99-5,20 (m, 1H), 6,84-7,28 (m, 8H).

Ejemplo 5

1-(1-Ciclohexancarbonil-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina

a) 2-Bromometil-6-fluoroquinolina (Compuesto 5A)

Una mezcla de 6-fluoro-2-metilquinolina (3 g), NBS (1,65 g), AIBN (25 mg) y CCl_4 (10 ml) fue calentada a reflujo por 5 horas, luego se le agregó NBS adicional (0,825 g) y la mezcla fue calentada a reflujo por 5 horas. Después de enfriar

hasta temperatura ambiente, el sólido fue separado por filtración y el filtrado fue evaporado a presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 85:15 para dar, como un primer producto eluido, 0,71 g (17%) del compuesto del título y 2,13 g del material inicial.

RMN-^{1}H (δ): 4,71 (s, 2H), 7,36-7,65 (m, 3H), 8,00-8,19 (m, 2H).

b) 6-Fluoro-2-{4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-1-piperazinilmetil}-quinolina (Compuesto 5B)

El Compuesto 5B se obtuvo de la manera descrita para el Compuesto 1C (procedimiento d), pero usando 1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina en lugar de 1-(4-indolil)-piperazina y Compuesto 5A en lugar de 2-clorometilquinolina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 6:4, para dar el compuesto del título (80%).

RMN-^{1}H (δ): 2,67-2,86 (m, 4H), 3,05-3,26 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 4,41 (q, 4H), 6,88-7,09 (m, 4H), 7,37-7,56 (m, 2H), 7,71 (d, 3H), 7,99-8,18 (m, 2H).

c) 1-(6-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina (Compuesto 5C)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (procedimiento e), partiendo del Compuesto

5B en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 8:2, para dar el compuesto del título (57%).
RMN-^{1}H (δ): 1,42-1,80 (m, 1H), 1,80-1,99 (m, 1H), 2,39-2,61 (m, 4H), 2,63-2,94 (m, 4H), 3,02-3,26 (m, 4H), 3,31-3,52 (m, 1H), 4,41 (q, 2H), 4,41-4,68 (amplio, 1H), 6,37-6,54 (m, 1H), 6,61-6,79 (m, 2H), 6,88-7,11 (m, 6H).

d) 1-(1-Ciclohexancarbonil-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 5C en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 7:3, para proporcionar el compuesto del título (92%). P.f. 51°C.
RMN-^{1}H (δ): 0,80-1,99 (m, 11H), 2,00-2,17 (m, 1H), 2,21-2,77 (m, 9H), 2,91-3,12 (m, 4H), 4,40 (q, 2H), 4,98-5,22 (m, 1H), 6,83-7,16 (m, 8H).

Ejemplo 6

1-[1-(2-Etilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 4B en lugar del Compuesto 1B y usando 2-etilbutanol cloruro en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 75:25, para proporcionar el compuesto del título (93%).

RMN-^{1}H (δ): 0,61 y 1,05 (2t, 6H), 1,21-1,67 (m, 5H),1,74-1,93 (m, 1H), 2,00-2,19 (m, 1H), 2,23-2,84 (m, 8H), 2,92-3,24 (m, 4H), 4,41 (m, 2H), 5,08-5,29 (m, 1H), 6,87-7,29 (m, 8H).

Ejemplo 7

1-[1-(3-Metoxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 4B en lugar del Compuesto 1B y usando 3-metoxipropionil cloruro en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 4:6, para proporcionar el compuesto del título (56,5%).

276

RMN-^{1}H (δ): 1,41-1,55 (m, 1H), 2,04-2,21 (m, 1H), 2,31-2,95 (m, 10H), 2,97-3,16 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 4,41 (q, 2H), 5,06-5,21 (m, 1H), 6,88-7,08 (m, 4H), 7,00-7,18 (m, 4H).

Ejemplo 8

1-[1-(3-Benciloxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 4B en lugar del Compuesto 1B y usando 3-benciloxipropionil cloruro en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con tolueno-acetona 7,5:21,5, para proporcionar el compuesto del título (48%).

RMN-^{1}H (δ): 1,41-1,60 (m, 1H), 2,05-2,21 (m, 1H), 2,25-2,75 (m, 9H), 2,80-3,16 (m, 5H), 3,70-3,90 (m, 2H), 4,41 (q, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,00-5,21 (m, 1H), 6,82-7,08 (m, 4H), 7,10-7,40 (m, 4H).

Ejemplo 9

1-[1-(3-Benciloxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el

277

compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), usando 3-benciloxipropionil cloruro en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con tolueno-acetona 7,5:2,5, para dar el compuesto del título (58%).

RMN-^{1}H (δ): 1,41-1,65 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,32-3,00 (m, 10H), 3,10-3,30 (m, 4H), 3,72-3,92 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,05-5,25 (m, 1H), 6,45-6,65 (m, 2H), 7,00-7,40 (m, 12H), 8,15 (s, 1H).

Ejemplo 10

1-[1-(3-Hidroxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina

Pd al 10%-C (0,05 mg) y formiato de amonio (0,16 g) fueron agregados a una solución del compuesto del Ejemplo 8 (0,202 g) en MeOH (8 ml). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron 0,2 g de formiato de amonio y 0,1 g de Pd al 10%-C adicionales. La mezcla fue calentada a reflujo por 4 horas más. El catalizador fue filtrado y se efectuó evaporación *al vacío*. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con $CHCl_3$-MeOH 97:3, para obtener el compuesto del título (48%).

RMN-^{1}H (δ): 1,30-2,00 (m, 2H), 2,04-2,21 (m, 1H), 2,25-2,80 (m, 9H), 2,80-3,00 (m, 1H), 3,00-3,15 (m, 4H), 3,75-4,00 (m, 2H),

4,40 (q, 2H), 5,05-5,31 (m, 1H), 6,82-7,08 (m, 4H), 7,10-7,35 (m, 4H).

Ejemplo 11

1-[1-(3-Metoxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), usando 3-metoxipropionil cloruro en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 3:7, para dar el compuesto del título (44%). P.f. 62,8-66°C.

RMN-^{1}H (δ): 1,41-1,65 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,30-2,95 (m, 10H), 3,12-3,25 (m, 4H), 3,32 (s, 1H), 3,70 (t, 2H), 5,00-5,25 (m, 1H), 6,45-6,60 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 12H), 8,15 (s, 1H).

Ejemplo 12

1-[1-(3-Isopropoxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), usando 3-isopropoxipropionil cloruro en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo

279

con éter de petróleo-acetato de etilo 1:1, para dar el compuesto del título (20%).

RMN-^{1}H (δ): 1,12 (d, 6H), 1,41-1,65 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 2,30-3,00 (m, 10H), 3,12-3,25 (m, 4H), 3,55 (septeto, 1H), 3,65-3,90 (m, 1H), 5,00-5,25 (m, 1H), 6,45-6,60 (m, 2H), 7,00-7,35 (m, 12H), 8,15 (s, 1H).

Ejemplo 13

1-[1-Acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), usando acetil cloruro en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo y $CHCl_3$ en lugar de diclorometano. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo-amoníaco metanólico 2,5N 3:7:0,1, para dar el compuesto del título (53%). P.f. 187-189°C.

RMN-^{1}H (δ): 1,50-1,70 (m, 1H), 2,05-2,29 (m, 4H), 2,31-2,85 (m, 8H), 3,10-3,32 (m, 4H), 4,98-5,21 (m, 1H), 6,48-6,65 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 7H), 8,15 (s, 1H).

Ejemplo 14

1-[1-(4-Morfolinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il-metil]-4-(4-indolil)-piperazina

280

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), usando 4-morfolinocarbonil cloruro en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo y tolueno en lugar de diclorometano, y calentando a reflujo por 2,5 horas. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo-amoníaco metanólico 2,5N 8:2:0,01, para dar el compuesto del título (26%). P.f. 195-205°C.

RMN-^{1}H (δ): 1,90-2,21 (m, 2H), 2,35 (d, 1H), 2,55-2,90 (m, 7H), 3,12-3,42 (m, 8H), 3,48-3,75 (m, 4H), 4,38-4,50 (m, 1H), 6,48-6,60 (m, 2H), 6,85-7,20 (m, 7H), 8,15 (s, 1H).

Ejemplo 15

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-metil-4-indolil)-piperazina

Se agregó el compuesto del Ejemplo 1 (0,456 g) a una suspensión de NaH al 50% (0,130 g) en DMF (20 ml), y se agitó por 20 minutos a temperatura ambiente y después por una hora a 55°C. Se agregó gota a gota yoduro de metilo (0,185 ml), se agitó por 4 horas a temperatura ambiente y se vertió en H_2O. El precipitado fue filtrado, disuelto en Et_2O, lavado con H_2O, secado sobre sulfato de sodio y evaporado al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo

con CH_2Cl_2-MeOH 9,7:0,3, para dar 0,077 g del compuesto del título (16%). P.f. 66-70°C.

RMN-^{1}H (δ): 0,80-2,05 (m, 11H), 2,06-2,25 (m, 1H), 2,25-2,85 (m, 8H), 3,10-3,35 (m, 4H), 5,00-5,25 (m, 1H), 6,45-6,60 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 7H), 8,20 (b, 1H).

Ejemplo 16

1-(1-Ciclohexancarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

a) 2-Bromometil-6-metoxiquinolina (Compuesto 16A)

El Compuesto 16A se obtuvo de la manera descrita para el Compuesto 5A (procedimiento a), pero usando 6-metoxi-2-metilquinolina en lugar de 6-fluoro-2-metilquinolina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 85:15 para dar, como un primer producto eluido, 0,45 g (30%) del compuesto del título, seguido por 0,39 g del material inicial.

RMN-^{1}H (δ): 3,93 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

b) 6-Metoxi-2-[4-(4-indolil)-1-piperazinilmetil]-quinolina (Compuesto 16B)

El Compuesto 16B se obtuvo de la manera descrita para el Compuesto 1C (procedimiento d), pero usando el Compuesto 16A

en lugar de 2-clorometilquinolina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano-metanol 95:5, para dar el compuesto del título (80%).

RMN-^{1}H (δ): 2,73-2,91 (m, 4H), 3,21-3,42 (m, 4H), 3,86-4,02 (m, 5H), 6,49-6,67 (m, 2H), 7,00-7,21 (m, 4H), 7,36 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,91-8,10 (m, 2H), 8,12-8,33 (amplio, 1H).

c) 1-(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 16C)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (procedimiento e), partiendo del Compuesto 16B en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano-metanol 97:3, para dar el compuesto del título (48%).

RMN-^{1}H (δ): 1,47-1,72 (m, 1H), 1,81-2,01 (m, 1H), 2,36-2,53 (m, 2H), 2,54-2,74 (m, 2H), 2,75-2,98 (m, 4H), 3,18-3,57 (m, 5H), 3,73 (s, 3H), 4,71-4,83 (s, 1H), 6,47-6,63 (m, 5H), 7,02-7,18 (m, 3H), 8,11-8,26 (amplio, 1H).

d) 1-(1-Ciclohexancarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto

283

16C en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano-metanol 97:3, para dar el compuesto del título (89%). P.f. 90-93°C.

RMN-^{1}H (δ): 0,75-2,00 (m, 11H), 2,01-2,21 (m, 1H), 2,22-2,84 (m, 9H), 3,11-3,34 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 5,01-5,23 (m, 1H), 6,46-6,64 (m, 2H), 6,70-6,83 (m, 2H), 6,95-7,19 (m, 4H), 8,07-8,22 (b, 1H).

Ejemplo 17

1-[1-(3-Hidroxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del Ejemplo 10, pero usando el compuesto del Ejemplo 9 en lugar del compuesto del Ejemplo 8. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con $CHCl_3$-MeOH 97:3, para dar el compuesto del título (63%). P.f. 58-61°C.

RMN-^{1}H (δ): 1,30-2,30 (amplio, 1H), 1,41-1,60 (m, 1H), 2,10-2,27 (m, 1H), 2,30-2,99 (m, 10H), 3,11-3,31 (m, 4H), 3,72-3,93 (m, 2H), 5,05-5,28 (m, 1H), 6,50-6,67 (m, 2H), 7,01-7,28 (m, 7H), 8,01-8,25 (amplio, 1H).

Ejemplo 18

284

1-(1-Ciclohexancarbonil-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

a) 6-Fluoro-2-[4-(4-indolil)-1-piperazinilmetil]quinolina (Compuesto 18A)

El Compuesto 18A fue obtenido de la misma manera descrita para el Compuesto 1C (procedimiento d), pero usando el Compuesto 5A en lugar de 2-clorometilquinolina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 1:1, para dar el compuesto del título (63%).

RMN-^{1}H (δ): 2,65-2,91 (m, 4H), 3,12-3,41 (m, 4H), 3,93 (s, 2H), 6,49-6,62 (m, 2H), 7,00-7,21 (m, 3H), 7,38-7,52 (m, 2H), 7,65-7,80 (m, 1H), 7,93-8,12 (m, 2H), 8,15-8,30 (amplio, 1H).

b) 1-(6-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 18B)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (procedimiento e), partiendo del Compuesto 18A en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 6:4, para dar el compuesto del título (59%).

RMN-^{1}H (δ): 1,45-1,68 (m, 1H), 1,80-1,93 (m, 1H), 2,43 (d, 2H), 2,51-2,69 (m, 2H), 2,81-3,01 (m, 4H), 3,12-3,33 (m, 4H), 3,34-

285

3,51 (m, 1H), 4,20-5,00 (amplio, 1H), 6,40-6,73 (m, 5H), 7,00-7,19 (m, 3H), 8,07-8,27 (amplio, 1H).

c) 1-(1-Ciclohexancarbonil-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 18B en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 6:4, para dar el compuesto del título (49%). P.f. 82-84°C.

RMN-^{1}H (δ): 0,75-1,93 (m, 11H), 1,95-2,20 (m, 1H), 2,28-2,83 (m, 9H), 3,07-3,30 (m, 4H), 5,02-5,23 (m, 1H), 6,42-6,70 (m, 2H), 6,81-7,28 (m, 6H), 8,04-8,22 (amplio, 1H).

Ejemplo 19

1-(1-Dimetilaminocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), usando N,N-dimetilaminocarbonil cloruro en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo y tolueno en lugar de diclorometano, y calentando a reflujo por 2 horas. El producto crudo fue

286

purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo-amoníaco metanólico 2,5N 8:2:0,01, para dar el compuesto del título (39%). P.f. 190-227°C.

RMN-^{1}H (δ): 1,88-2,10 (m, 1H), 2,11-2,27 (m, 1H), 2,28-2,50 (m, 1H), 2,60-2,95 (m, 13H), 3,10-3,48 (m, 4H), 4,32-4,50 (s, 1H), 6,50-6,65 (m, 2H), 6,75-6,98 (m, 2H), 7,00-7,22 (m, 5H), 8,20 (s amplio, 1H).

Ejemplo 20

1-(1-Etilaminocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

Una solución del Compuesto 1B (0,35 g) e isocianato de etilo (0,16 ml) en DMF (2 ml) fue agitada a 100°C por 2 horas. Enseguida, la mezcla de reacción fue vertida en H_2O y extraída con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos combinados fueron lavados con H_2O, secados (Na_2SO_4) y evaporados a sequedad al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo-amoníaco metanólico 2,5N 8:2:0,01, para dar 0,22 g del compuesto del título (49,8%). P.f. 109-112°C.

RMN-^{1}H (δ): 1,18 (t, 3H), 1,58-1,78 (m, 1H), 2,11-2,34 (m, 1H), 2,36 (dd, 1H), 2,58-2,98 (m, 7H), 3,10-3,42 (m, 4H), 4,45-4,65 (s, 1H), 6,47-6,65 (m, 2H), 6,95-7,25 (m, 7H), 7,39 (d, 1H), 8,25 (s amplio, 1H).

287

Ejemplo 21

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-isoquinolinil)-piperazina

a) 1-(1-Isoquinolinil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilcarbonil)-piperazina (Compuesto 21A)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1D (etapa g), pero usando 1-(1-isoquinolinil)-piperazina (patente WO 00/40554) en lugar de 1-(4-indolil)-piperazina. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 1:1 para dar el compuesto del título (75,6%).

RMN-^{1}H (δ): 1,61-1,89 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,78-2,96 (m, 2H), 3,35-3,54 (m, 4H), 3,71-4,10 (m, 4H), 4,29 (dd, 1H), 4,41-4,68 (amplio, 1H), 6,59-6,76 (m, 2H), 6,95-7,13 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,50-7,71 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,04-8,23 (m, 2H).

b) 1-(1-Isoquinolinil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina (Compuesto 21B)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1B (etapa h), pero usando el Compuesto 21A en lugar del Compuesto ID. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 5,5:4,5, para dar 0,12 g (73,6%) del compuesto del título.

288

RMN-^{1}H (δ): 1,41-1,80 (m, 1H), 1,81-1,99 (m, 1H), 2,50 (d, 2H), 2,58-2,76 (m, 2H), 2,78-3,01 (m, 4H), 3,39-3,58 (m, 4H), 4,59-4,90 (amplio, 1H), 6,48-6,67 (m, 2H), 6,87-7,08 (m, 2H), 7,16-7,31 (m, 1H), 7,47-7,66 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,04-8,22 (m, 2H).

c) 1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il-metil)-4-(1-isoquinolinil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 21B en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 6:4, para dar el compuesto del título (88%). P.f. (63,9) 70,4-72°C.

RMN-^{1}H (δ): 0,86-2,01 (m, 11H), 2,10-2,31 (m, 1H), 2,33-2,87 (m, 9H), 3,12-3,56 (m, 4H), 4,94-5,29 (m, 1H), 7,08-7,27 (m, 5H), 7,41-7,67 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 8,00-8,19 (m, 2H).

Ejemplo 22

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metoxifenil)-piperidina

a) 2-[4-(2-Metoxifenil)-1-piperidinilmetil]-quinolina (Compuesto 22A)

289

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1C, sustituyendo 1-(4-indolil)-piperazina por 1-(2-metoxifenil)-piperidina. La purificación se efectuó por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 6:4, para dar el compuesto del título (53%). Aceite.

RMN-^{1}H (δ): 1,70-1,90 (m, 4H), 2,18-2,35 (m, 2H), 2,85-3,10 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,78-7,00 (m, 2H), 7,08-7,30 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,60-7,85 (m, 3H), 8,10 (t, 1H).

b) 1-(1,2,3,4-Tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metoxifenil)-piperidina (Compuesto 22B)

El Compuesto 22B fue obtenido de la misma manera descrita para el Compuesto 1B (etapa e), pero partiendo del Compuesto 22A en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2-NH_3 2,5N en MeOH 100:1 a 100:2, para proporcionar el compuesto del título (50,3%). Aceite.

RMN-^{1}H (δ): 1,40-2,20 (m, 6H), 2,20-3,20 (m, 9H), 3,30-3,60 (m, 1H), 3,90-4,50 (amplio, 1H), 6,45-6,65 (m, 2H), 6,80-7,05 (m, 4H), 7,05-7,30 (m, 2H).

c) 1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il-metil)-4-(2-metoxifenil)-piperidina

290

El compuesto del título fue sintetizado por el procedimiento de acilación alternativo (etapa f) descrito para el compuesto del Ejemplo 1, partiendo del Compuesto 22B en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano-metanol 95:5 y luego con CH_2Cl_2-NH_3 2,5N en MeOH 100:2 a 100:3, para proporcionar el compuesto del título (72%). Aceite.

RMN-^{1}H (δ): 1,40-2,20 (m, 16H), 2,20-3,30 (m, 10H), 3,80 (s, 3H), 4,85-5,25 (amplio, 2H), 6,75-7,00 (m, 2H), 7,00-7,35 (m, 6H).

Ejemplo 23

1-(7-Benzofuranil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-piperazina

a) 1-(7-Benzofuranil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il-carbonil)-piperazina (Compuesto 23A)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1D (etapa g), pero usando 1-(7-benzofuranil)-piperazina en lugar de 1-(4-indolil)-piperazina. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 55:45, para dar el compuesto del título (69%).

RMN-^{1}H (δ): 1,60-1,86 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,74-3,01 (m, 2H), 3,26-3,45 (m, 4H), 3,62-4,08 (m, 4H), 4,27 (d, 1H), 4,39-

4,46 (amplio, 1H), 6,62-6,81 (m, 2H), 6,86-7,05 (m, 2H), 7,11-7,32 (m, 2H), 7,62 (d, 1H).

b) 1-(7-Benzofuranil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il-metil)-piperazina (Compuesto 23B)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1B (etapa h), pero usando el Compuesto 23A en lugar del Compuesto 1D. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 8:2, para dar el compuesto del título (62%). RMN-^{1}H (δ): 1,49-1,71 (m, 1H), 1,79-1,98 (m, 1H), 2,50 (d, 2H), 2,57-2,76 (m, 2H), 2,77-2,98 (m, 4H), 4,40-4,99 (amplio, 1H), 6,48-6,66 (m, 2H), 6,72-6,85 (m, 2H), 6,91-7,08 (m, 2H), 7,09-7,29 (m, 2H), 7,62 (s, 1H).

c) 1-(7-Benzofuranil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 23B en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 6:4, para dar el compuesto del título (61,5%). P.f. 99,9-104°C.

292

RMN-^{1}H (δ): 0,83-1,99 (m, 11H), 2,02-2,21 (m, 1H), 2,29-2,85 (m, 9H), 3,19-3,89 (m, 4H), 5,03-5,23 (m, 1H), 6,64-6,85 (m, 2H), 7,06-7,27 (m, 6H), 6,72-6,85 (m, 2H), 7,59 (d, 1H).

Ejemplo 24A

1-(2-Etilbutanoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), partiendo del Compuesto 1B pero usando cloruro de 2-etilbutanoilo en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo. Purificación (cromatografía instantánea): éter de petróleo-EtOAc 6:4. Rendimiento: 88%. P.f. 145-148°C. RMN-^{1}H (δ): 0,61 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,20-1,70 (m, 4H), 1,71-1,98 (m, 1H), 2,03-2,25 (m, 1H), 2,30-2,90 (m, 9H), 3,10-3,32 (m, 4H), 5,18-5,35 (m, 1H), 6,48-6,63 (m, 2H), 7,00-7,32 (m, 7H), 8,12 (s, 1H).

Los compuestos siguientes fueron sintetizados siguiendo el procedimiento de acilación anterior, partiendo del Compuesto 1B pero usando el acil o cloruro de aroilo apropiado en lugar de cloruro de 2-etilbutanoilo. La purificación por cromatografía instantánea con las mezclas eluyentes dadas proporcionó los compuestos de los títulos.

293

Ejemplo 24A1

1-(1-Ciclohex-3-enilcarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

A partir de cloruro de 1-ciclohex-3-enocarbonilo. Purificación: éter de petróleo-EtOAc-NH_3 2,5N en MeOH 6:4:0,15. Rendimiento: 40%. P.f. 156-160°C.

RMN-^{1}H (δ): 1,32-2,83 (m, 14H), 2,85-3,10 (m, 1H), 5,00-5,25 (m, 1H), 5,48-5,65 (m, 1H), 5,66-5,81 (m, 1H), 6,48-6,61 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 7H), 8,14 (s, 1H).

Ejemplo 24A2

1-(1-Cicloheptanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

A partir de cloruro de 1-cicloheptanocarbonilo. Purificación: éter de petróleo-EtOAc-NH_3 2,5N en MeOH 7:3:0,1. Rendimiento: 30%. P.f. 167-173°C.

RMN-^{1}H (δ): 1,02-2,04 (m, 13H), 2,03-2,22 (m, 1H), 2,30-2,80 (m, 8H), 2,81-2,98 (m, 1H), 3,11-3,22 (m, 1H), 4,95-5,22 (m, 1H), 6,48-6,61 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 7H), 8,14 (s, 1H).

Ejemplo 24A3

1-(1-Ciclopentanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

A partir de cloruro de 1-ciclopentancarbonilo. Purificación: éter de petróleo-EtOAc-NH_3 2,5N en MeOH 6:4:0,2. Rendimiento: 82%. P.f. 150-153°C.

RMN-^{1}H (δ): 1,30-2,25 (m, 10H), 2,32-2,82 (m, 8H), 2,96-3,32 (m, 5H), 3,11-3,22 (m, 1H), 4,98-5,22 (m, 1H), 6,45-6,61 (m, 2H), 7,00-7,27 (m, 7H), 8,14 (s, 1H).

Ejemplo 24A4

1-(1-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

A partir cloruro de benzoilo. Purificación: éter de petróleo-EtOAc-amoníaco metanólico 2,5N 6:4:0,2. Rendimiento: 91%. Aceite.

RMN-^{1}H (δ): 1,78-1,98 (m, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,34-2,55 (m, 1H), 2,66 (dd, 1H), 2,69-2,88 (m, 4H), 3,12-3,38 (m, 4H), 4,98-5,14 (m, 1H), 6,50-6,73 (m, 3H), 6,80-6,97 (m, 1H), 7,00-7,37 (m, 10H), 8,14 (s, 1H).

Ejemplo 24A5

1-(4-Indolil)-4-(1-pentanoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il-metil)-piperazina

A partir de cloruro de pentanoilo. Purificación: éter de petróleo-acetato de etilo-NH_3 2N en MeOH 6:4:0,1. Rendimiento: 80%.

295

RMN-^{1}H (δ): 1,85 (s, 3H), 1,12-1,40 (m, 2H), 1,42-1,72 (m, 3H), 2,16 (dd, 1H), 2,27-2,82 (m, 10H), 3,10-3,22 (m, 4H), 4,98-5,20 (m, 1H), 6,48-6,60 (m, 2H), 6,80-6,97 (m, 1H), 7,00-7,30 (m, 7H), 8,14 (s, 1H).

Ejemplo 25

1-(1-Ciclohexancarbonil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

a) 2-Metil-6-trifluorometilquinolina (Compuesto 25A)

Una mezcla de 4-trifluorometilanilina (3 g), cloranilo (4,6 g), HCl al 37% (4,77 ml) y n-BuOH (4,77 ml) fue calentada a reflujo; luego se agregó gota a gota crotonaldehído (1,89 ml) en n-BuOH (1,88 ml) y la mezcla de reacción fue agitada a reflujo por 40 minutos. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, fue diluida con H_2O y extraída con Et_2O (2 x 30 ml). La capa acuosa fue alcalinizada con NaOH al 37% (pH >9) enfriando con un baño de hielo, fue extraída con Et_2O (3x60 ml), secada (Na_2SO_4) y evaporada a sequedad al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 1:1, para dar 3,8 g (72%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 2,73 (s, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,02-8,21 (m, 3H).

296

b) 2-Bromometil-6-trifluorometilquinolina (Compuesto 25B)

El Compuesto 26B se obtuvo de la manera descrita para el Compuesto 5A (procedimiento a), pero usando 2-metil-6-trifluorometilquinolina (Compuesto 25A) en lugar de 6-fluoro-2-metilquinolina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 8:2 para dar, como un primer producto eluido, el compuesto del título (44%) seguido por una recuperación parcial del material inicial no reaccionado.

RMN-^{1}H (δ): 4,71 (s, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,12-8,21 (m, 3H).

c) 6-Trifluorometil-2-[4-(4-indolil)-1-piperazinilmetil]-quinolina (Compuesto 25C)

El Compuesto 25C se obtuvo de la manera descrita para el Compuesto 1C (procedimiento d), pero usando el Compuesto 25B en lugar de 2-clorometilquinolina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 55:45, para dar el compuesto del título (44%).

RMN-^{1}H (δ):2,78-2,92 (m, 4H), 3,18-3,37 (m, 4H), 3,96 (s, 2H), 6,49-6,68 (m, 2H), 7,03-7,22 (m, 3H), 7,26-7,97 (m, 2H), 8,08-8,27 (m, 4H).

d) 1-(6-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 25D)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (procedimiento e), partiendo del Compuesto 25C en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 7:3, para dar el compuesto del título (46%). RMN-^{1}H (δ): 1,43-1,66 (m, 1H), 1,84-2,01 (m, 1H), 2,43-2,71 (m, 4H), 2,80-3,01 (m, 4H), 3,20-3,41 (m, 4H), 3,45-3,54 (m, 1H), 5,10 (s amplio, 3H), 6,48-6,68 (m, 3H), 7,06-7,24 (m, 5H), 8,19 (s, 1H).

e) 1-(1-Ciclohexancarbonil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 26D en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 6:4, para dar el compuesto del título (59%). RMN-^{1}H (δ): 1,00-1,99 (m, 11H), 2,11-2,28 (m, 1H), 2,30-2,51 (m, 2H), 2,61-2,83 (m, 7H), 3,11-3,30 (m, 4H), 4,96-5,17 (m, 1H), 6,45-6,63 (m, 2H), 7,00-7,19 (m, 3H), 7,21-7,38 (m, 1H), 7,41-7,59 (m, 2H), 8,17 (s amplio, 1H).

298

Ejemplo 26

1-(1-Ciclohexancarbonil-6-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

a) 2-Metil-6-trifluorometoxiquinolina (Compuesto 26A)

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 25A, pero usando 4-trifluoro-metoxianilina en lugar de 4-trifluorometilanilina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2 1:1, para dar el Compuesto 26A (42%).

b) 2-Bromometil-6-trifluorometoxiquinolina (Compuesto 26B)

El Compuesto 26B se obtuvo de la manera descrita para el Compuesto 5A (procedimiento a), pero usando el compuesto 2-metil-6-trifluorometoxiquinolina (Compuesto 26A) en lugar de 6-fluoro-2-metilquinolina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-CH_2Cl_2 7:3, para proporcionar el compuesto del título (44%) acompañado por una pequeña cantidad de 2,2-dibromometil-6-trifluorometoxiquinolina.

RMN-^{1}H (δ): 4,70 (s, 2H), 7,50-7,70 (m, 3H), 8,05-8,25 (m, 2H).

c) 6-Trifluorometoxi-2-[4-(4-indolil)-1-piperazinilmetil]-quinolina (Compuesto 26C)

El Compuesto 26C fue obtenido de la misma manera descrita para el Compuesto 1C (procedimiento d), pero usando el Compuesto 26B en lugar de 2-clorometilquinolina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 6:4 a 5:5, para dar el compuesto del título (44%).

RMN-^{1}H (δ): 2,70-2,93 (m, 4H), 3,20-3,45 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 6,50-6,65 (m, 2H), 7,00-7,20 (m, 3H), 7,45-7,70 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,05-8,30 (m, 3H).

d) 1-(6-Trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 26D)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (procedimiento e), partiendo del Compuesto 26C en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 6:4, para dar el compuesto del título (29%).

RMN-^{1}H (δ): 1,40-1,70 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,40-2,52 (m, 2H), 2,52-2,72 (m, 2H), 2,72-3,00 (m, 4H), 3,15-3,38 (m, 4H), 3,38-3,55 (m, 1H), 4,78 (b, 1H), 6,40-6,65 (m, 3H), 6,75-6,80 (m, 2H), 7,05-7,25 (m, 3H), 8,15 (b, 1H).

e) 1-(1-Ciclohexancarbonil-6-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

300

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 26D en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 6:4, para dar el compuesto del título (50%). RMN-^{1}H (δ): 1,70-2,02 (m, 11H), 2,02-2,25 (m, 1H), 2,25-2,50 (m, 2H), 2,50-2,85 (m, 7H), 3,05-3,35 (m, 4H), 6,45-6,65 (m, 2H), 7,00-7,25 (m, 6H), 7,00-7,25 (m, 6H), 8,15 (s amplio, 1H).

Ejemplo 27

1-[1-(3-Bencilaminopropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il-metil]-4-(4-indolil)-piperazina

a) 1-(1-Acriloil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 27A)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero usando cloruro de acriloilo en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo y efectuando la reacción a -10°C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo-amoníaco metanólico 2,5N 5:5:0,2, para dar el compuesto del título (62%) como un sólido amarillo. P.f. 147-8°C.

RMN-^{1}H (δ): 1,60-1,82 (m, 1H), 2,25 (dd, 1H), 2,32-2,89 (m, 9H), 3,08-3,33 (m, 4H), 5,01-5,22 (m, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,40-6,63 (m, 4H), 7,00-7,30 (m, 7H), 8,15 (s, 1H).

b) 1-[1-(3-Bencilaminopropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

Una mezcla de Compuesto 27A (0,52 g) y bencilamina (0,71 ml) fue agitada a 110°C por una hora. Después de enfriar a 20-25°C, la mezcla de reacción fue diluida con H_2O. La pasta que se formó fue precipitada, extraída con EtOAc (20 ml), lavada con H_2O, secada (Na_2SO_4) y evaporada a sequedad *al vacío*. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo-amoníaco metanólico 2,5N 95:5, para dar el compuesto del título (91%) como un sólido amarillo.

RMN-^{1}H (δ): 1,38-1,65 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 2H), 2,31-2,81 (m, 10H), 2,82-2,98 (m, 24H), 3,10-3,32 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 4,95-5,27 (s amplio, 1H), 6,48-6,62 (m, 2H), 7,00-7,40 (m, 12H).

Ejemplo 28

1-(3-Aminopropionil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 27 (0,51 g), formiato de amonio (0,32 g), paladio al 10% en carbón (0,25 g)

302

y MeOH (18 ml), fue agitada a reflujo por 1,5 hora. Enseguida, fue filtrada y evaporada a sequedad al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con $CHCl_3$-amoníaco metanólico 2,5N 9:1, para dar 0,34 g del compuesto del título (80%) como un sólido amarillo.

RMN-^{1}H (δ): 1,38-1,78 (m, 3H), 2,06-2,23 (m, 1H), 2,25-2,88 (m, 12H), 2,89-3,08 (m, 2H), 3,10-3,32 (m, 2H), 5,00-5,30 (amplio, 1H), 6,47-6,63 (m, 2H), 7,00-7,33 (m, 7H).

Ejemplo 29

1-(4-Indolil)-[1-(3-metilaminopropionil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil]-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento reportado para el Compuesto 27 (etapa b), pero usando metilamina acuosa al 40% en lugar de bencilamina y agitando a temperatura ambiente en DMF. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con $CHCl_3$-amoníaco metanólico 2,5N 92:8, para dar el compuesto del título (63%).

RMN-^{1}H (δ): 1,40-1,65 (m, 1H), 1,70 (s, 1H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,30-2,95 (m, 15H), 3,10-3,31 (m, 4H), 4,98-5,25 (amplio, 1H), 6,48-6,62 (m, 2H), 7,00-7,28 (m, 7H).

Ejemplo 30

303

1-[1-(3-Dimetilaminopropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento reportado para el Compuesto 27 (etapa b), pero usando una solución de dimetilamina anhidra en tolueno y agitando a 100°C por 2 horas en tolueno en un recipiente de reacción sellado. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con EtOAc-amoníaco metanólico 2,5N 9:1, para dar el compuesto del título (56%).

RMN-^{1}H (δ): 1,38-1,65 (m, 1H), 2,05-2,30 (m, 6H), 2,31-2,87 (m, 12H), 3,20-3,35 (m, 4H), 4,98-5,30 (amplio, 1H), 6,48-6,62 (m, 2H), 7,00-7,32 (m, 7H), 8,20 (s, 1H).

Ejemplo 31

1-(4-Indolil)-4-(1-anilincarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado como se describió para el compuesto del Ejemplo 20, pero usando isocianato de fenilo en lugar de isocianato de etilo y agitando a reflujo por 11 horas en tolueno. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con EtOAc-éter de petróleo-amoníaco metanólico 2,5N 1:1:0,01, para dar el compuesto del título (69,1%).

RMN-^{1}H (δ): 1,60-1,815 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,50 (d, 1H), 2,62-3,08 (m, 7H), 3,10-3,50 (m, 4H), 4,48-4,72 (m, 1H),

6,48-6,70 (m, 2H), 6,95-7,40 (m, 9H), 7,42-7,58 (m, 3H), 8,25 (s, 1H).

Ejemplo 32

1-(1-Ciclohexancarbonil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

a) 1-Benzoil-2-ciano-6-metil-1,2-dihidroquinolina (Compuesto 32A)

A una solución de 6-metilquinolina (2,83 ml) en CH_2Cl_2 (25,5 ml), se agregó una solución de cianuro de potasio (4,1 g) en agua (10,25 ml), seguido por la adición gota a gota de cloruro de benzoilo (4,86 ml). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas, luego la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (30 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O, HCl 1N, H_2O, NaOH 1N, secadas y evaporadas a sequedad al vacío. El producto crudo fue cristalizado en EtOH para proporcionar 1,84 g del producto del título (32%). Una segunda cantidad (0,86 g; 15%) fue obtenida mediante purificación por cromatografía instantánea de los licores madre, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 8:2.

RMN-^{1}H (δ): 2,30 (s, 3H), 6,05-6,14 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,70-6,89 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,27-7,46 (m, 5H).

305

b) Ácido 6-metilquinolina-2-carboxílico (Compuesto 32B)

Una suspensión de 2,7 g de Compuesto 32A en HBr al 48% (3 ml), AcOH (3 ml) y H_2O (17 ml), fue agitada a reflujo por 40-45 minutos. El sólido que precipitó después de enfriar a temperatura ambiente fue recogido con NH_3 acuoso al 32% hasta pH=8-9 a 50°C; enseguida, se agregó AcOH para bajar el pH a aproximadamente 4. Después de la filtración se obtuvo el compuesto del título (1,69 g; 90%).

RMN-^{1}H (δ): 2,53 (s, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,01-8,13 (m, 2H), 8,42 (d, 1H), 12,75-13,50 (amplio, 1H).

c) Ácido 6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (Compuesto 32C)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (etapa e), partiendo del Compuesto 32B en lugar del Compuesto 1D. El producto crudo fue tratado con HCl al 37% y recogido con MeCN (5 ml) para proporcionar, después de enfriamiento a 0°C y filtración, el Compuesto 32C (53%).

RMN-^{1}H (δ): 1,94-2,15 (m, 1H), 2,16-2,32 (m, 4H), 2,57-2,91 (m, 2H), 4,15 (dd, 1H), 6,81-7,01 (m, 3H), 7,25-7,69 (amplio, 2H), 9,31-10,5 (amplio, 1H).

d) 1-(4-Indolil)-4-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il-carbonil)-piperazina (Compuesto 32D)

306

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1D (etapa g), pero usando Compuesto 32C en lugar de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 1:1, para dar el compuesto del título (73%).

RMN-^{1}H (δ): 1,61-1,86 (m, 1H), 2,08-2,30 (m, 4H), 2,68-2,96 (m, 2H), 3,18-3,36 (m, 4H), 3,67-4,10 (m, 4H), 4,23 (dd, 1H), 4,45-4,51 (amplio, 1H), 6,51-6,69 (m, 3H), 6,78-6,93 (m, 2H), 7,05-7,22 (m, 3H), 8,15-8,38 (amplio, 1H).

e) 1-(4-Indolil)-4-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il-metil)-piperazina (Compuesto 32E)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1B (etapa h). El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 7:3, para dar el compuesto del título (35%).

RMN-^{1}H (δ): 1,48-1,71 (m, 1H), 1,82-1,97 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,50 (d, 2H), 2,55-2,74 (m, 2H), 2,76-2,99 (m, 4H), 3,19-3,37 (m, 4H), 3,38-3,56 (m, 1H), 4,33-4,69 (amplio, 1H), 6,43-6,69 (m, 3H), 6,74-6,89 (m, 2H), 7,01-7,21 (m, 3H), 8,07-8,26 (amplio, 2H).

307

f) 1-(1-Ciclohexancarbonil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 32E en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 1:1, para dar el compuesto del título (88%). RMN-^{1}H (δ): 0,86-2,01; (m; 11H), 2,04-2,21 (m; 1H), 2,29-2,86 (m; 12H), 3,11-3,31 (m; 4H), 4,99-5,22 (m; 1H), 6,48-6,62 (m; 2H), 6,96-7,16 (m; 6H), 8,05-8,24 (s amplio; 1H).

Ejemplo 33

1-(4-Indolil)-4-(1-pirrolidinacarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero usando cloruro de 4-pirrolidincarbonilo en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo y cloroformo en lugar de diclorometano, y calentando a reflujo por 8 horas. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo-amoníaco metanólico 2,5N 8:2:0,01, para dar el compuesto del título (10%).

308

RMN-^{1}H (δ): 1,51-2,21 (m, 4H), 2,22-2,41 (m, 1H), 2,58-295 (m, 9H), 3,51-3,69 (m, 2H), 4,34-4,59 (m, 1H), 6,49-6,63 (m, 2H), 6,79-7,28 (m, 7H), 8,14 (s amplio, 1H).

Ejemplo 34

1-(6-Bromo-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

a) 6-Bromo-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 34A)

Se dejó caer una solución de 0,36 g de *N*-bromosuccinimida en 3 ml de DMF anhidra en una solución de 0,37 g de 2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina con agitación a 0-5°C. Después de 2,5 horas a 0-5°C y 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con H_2O (50 ml) y extraída con Et_2O (3 x 20 ml); la capa orgánica fue lavada con H_2O (3 x 10 ml) y secada (Na_2SO_4 anhidro). El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 9:1) para proporcionar 0,29 g (55,5%) de Compuesto 34A como un sólido de color marfil.

RMN-^{1}H (δ): 1,85-2,38 (2m, 2H), 2,60-2,90 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,90-4,10 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,00-7,15 (m, 2H).

309

b) 6-Bromo-2-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 34B)

Una mezcla de 0,27 g de Compuesto 34A, 5 ml de THF anhidro y 0,6 ml de $LiBH_4$ 2M en THF, fue agitada a temperatura ambiente por 6,5 horas, diluida con H_2O (50 ml) y extraída con Et_2O (3 x 20 ml). La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4 anhidro) y evaporada a sequedad *al vacío*, para proporcionar 0,21 g (85,1%) del compuesto del título como un aceite.

RMN-^{1}H (δ): 1,45-2,00 (2m, 3H), 2,60-2,95 (m, 2H), 3,20-3,85 (2m, 3H), 4,00-4,55 (amplio, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,95-7,10 (m, 2H).

c) 6-Bromo-2-yodometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 34C)

A una mezcla con agitación de 0,31 g de Compuesto 34B, 0,20 g de imidazol, 0,40 g de Ph_3P y 3 ml de tolueno-MeCN (5:1), se agregó 0,36 g de I_2 a 0-5°C durante 15 minutos. La mezcla fue agitada a 0-5°C por 15 minutos, luego a temperatura ambiente por una hora, fue tratada con $Na_2S_2O_3$ acuoso y extraída con EtOAc (3 x 20 ml); la capa orgánica fue lavada con solución salina, secada (Na_2SO_4 anhidro) y evaporada a sequedad *al vacío*, para proporcionar 0,76 g de una mezcla de Compuesto 34C y Ph_3PO, y fue usada sin purificación adicional en la etapa de reacción siguiente.

310

RMN-^{1}H (δ): 1,63-2,15 (2m, 1H), 2,58-2,90 (m, 2H), 3,10-3,35 (2m, 2H), 3,35-3,55 (m, 1H), 4,05-4,40 (b, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,95-7,20 (m, 2H), 7,40-7,80 (m, 8H).

d) 6-Bromo-2-[4-(4-indolil)-1-piperazinil-metil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 34 D)

Una mezcla con agitación de 0,76 g de Compuesto 34C, 0,6 ml de DMF anhidra, 0,45 ml de DIPEA y 0,29 g (1,39 mmol) de 1-(4-indolil)-piperazina, fue calentada a 115°C por 4 horas, diluida con H_2O (50 ml) y extraída con Et_2O. La capa orgánica fue lavada con H_2O (2 x 10 ml), secada (Na_2SO_4 anhidro) y evaporada a sequedad *al vacío*. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 7:3) para proporcionar 0,27 g (50,7%) del compuesto del título como un aceite denso.

RMN-^{1}H (δ): 1,40-1,70 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,35-3,00 (m, 8H), 3,10-3,70 (m, 5H), 4,55-4,90 (b, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,50-6,70 (m, 2H), 6,95-7,25 (m, 5H), 8,05-8,35 (b, 1H).

e) 1-(6-Bromo-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 34D, siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), usando cloroformo en lugar de diclorometano y calentando a

reflujo por 8 horas. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 70:30), para proporcionar el compuesto del título (65%) como un sólido vítreo de color marfil.

RMN-^{1}H (δ): 0,85-2,00 (m, 12H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,20-2,85 (m, 8H), 3,00-3,45 (m, 4H), 4,80-5,20 (m, 1H), 6,45-6,65 (m, 2H), 6,85-7,20 (m, 4H), 7,30-7,05 (m, 2H), 8,15 (amplio, 1H).

Ejemplo 35A

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

a) 1-Ciclohexancarbonil-2-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 35A-A)

En una solución de 1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxilato de metilo (19 g) en THF anhidro (210 ml) con agitación a 0°C, se dejó caer borohidruro de litio (31,5 ml de una solución 2M en THF). La mezcla de reacción fue agitada a entre 0°C y temperatura ambiente por 6 horas; enseguida, fue acidificada cuidadosamente por adición de HCl 2N y fue extraída con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con H_2O, secadas (Na_2SO_4), evaporadas a sequedad *al vacío* y purificadas por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 6:4, para dar 11,8 g (69%) del compuesto del título.

312

RMN-^{1}H (δ): 0,80-2,00 (m, 11H), 2,30-2,85 (m, 4H), 3,32 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,95-4,20 (amplio, 1H), 4,70-4,92 (m, 1H), 7,05-7,35 (m, 4H).

b) 1-Ciclohexancarbonil-2-formil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 35A-B)

9,2 ml de DMSO fueron agregados en un período de 15 minutos a una solución de cloruro de oxalilo recién destilado (5,65 ml) con agitación a -60°C en CH_2Cl_2 anhidro (100 ml). Una solución del Compuesto 35A-A (11,8 g) en CH_2Cl_2 (100 ml) se dejó caer en esta mezcla y, después de 5 minutos de agitación a la misma temperatura, se agregó gota a gota TEA (35 ml). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta 0°C durante 3 horas; después, fue extinguida por adición de H_2O, alcalinizada con NaOH 1M y extraída con CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con H_2O, secadas (Na_2SO_4), evaporadas a sequedad al vacío y purificadas por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 7:3, para dar 11,2 g (95%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 0,82-2,08 (m, 11H), 2,28-2,82 (m, 4H), 2,83-3,03 (m, 1H), 5,18 (dd, 1H), 7,08-7,32 (m, 4H), 9,50 (s, 1H).

c) 1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

313

A una solución del Compuesto 35A-B (0,14 g) y 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina (0,17 g) en $CHCl_3$ (5 ml) a temperatura ambiente, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,21 g) y ácido acético (0,14 ml). La solución fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas, mantenida en reposo durante la noche, vertida en H_2O (30 ml), alcalinizada con NaOH 1N y extraída con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O y secadas (Na_2SO_4), y el solvente fue evaporado al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con EtOAc-éter de petróleo-NH_3 2N en MeOH 1:1:0,01, para dar 0,18 g (74%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 0,82-2,18 (m, 11H), 2,21-2,85 (m, 9H), 2,86-3,10 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,92-5,12 (m, 1H), 6,486-6,66 (m, 2H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,98-7,30 (m, 4H).

Los compuestos siguientes fueron sintetizados de manera similar (Ej. 35A - etapa c) en una modalidad de síntesis paralela, usando diclorometano en lugar de cloroformo y usando la piperazina apropiada en lugar de 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina. Después de ser alcalinizada, diluida con CH_2Cl_2 y removida la capa acuosa, la capa orgánica fue evaporada a sequedad al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (eluyente mostrado):

314

Ejemplo 35A1

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metil-4-indolil)-piperazina

A partir de 1-(2-metil-4-indolil)-piperazina.

Cromatografía instantánea: CH_2Cl_2-MeOH: 95-5. Rendimiento: 89%.

RMN-^{1}H (δ): 0,79-2,01 (m, 11H), 2,05-2,22 (m, 1H), 2,30-2,88 (m, 12H), 3,00-3,32 (m, 4H), 4,95-5,25 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,90-7,32 (m, 6H), 7,78-8,00 (s amplio, 1H).

La piperazina inicial fue obtenida como sigue:

a) 2-Metil-7-aminoindol (Compuesto 35A1-A)

A una solución de 2-metil-7-nitroindol (N. Moskalev et al, *Tetrahedron Letters* 40, 5395-5398, (1999)) (1,4 g) y Ni-Raney (40 mg) en MeOH (40 ml), se agregó hidrato de hidrazina (4,8 ml) y la suspensión resultante fue agitada por 4 horas. El catalizador fue filtrado y los solventes fueron evaporados al vacío. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 (80 ml) y lavado con H_2O (50 ml). La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y el residuo fue purificado por cromatografía instantánea (CH_2Cl_2-NH_3 2N en MeOH 97:3) para dar 0,62 g (53%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 2,48 (s, 3H), 3,21-4,32 (amplio, 2H), 6,05 (s, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,75-7,93 (amplio, 1H).

b) 1-(2-Metil-4-indolil)-piperazina (Compuesto 35A1-B)

315

Una mezcla de Compuesto 35A1-A (0,62 g), clorhidrato de *bis*(2-cloroetil)amina (0,76 g), yoduro de potasio (0,35 g) y DIPEA (0,8 ml) en 1,2-diclorobenceno (5 ml) y *n*-hexanol (0,5 ml), fue calentada a 190°C por 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó EtOAc (30 ml) y NaOH 1M (20 ml); la capa orgánica fue separada, secada (Na_2SO_4) y evaporada a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (CH_2Cl_2-NH_3 2N en MeOH 97:3) para dar 0,43 g (47%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 2,46 (s, 3H), 3,02 (m, 8H), 6,31 (s, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,92-7,08 (m, 2H), 7,83-8,01 (s amplio, 1H).

Ejemplo 35A2

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-fenil-piperazina

A partir de 1-fenilpiperazina (comercial).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 70:30. Rendimiento: 43%.

RMN-^{1}H (δ): 0,82-2,18 (m, 11H), 2,02-2,18 (m, 1H), 2,20-2,82 (m, 9H), 3,00-3,22 (m, 4H), 5,00-5,25 (m, 1H), 6,75-6,98 (m, 3H), 6,99-7,32 (m, 6H).

Ejemplo 35A3

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina

316

A partir de 1-(2-etoxifenil)-piperazina (comercial).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 70:30. Rendimiento: 74%.

RMN-^{1}H (δ): 0,78-2,18 (m, 12H), 1,45 (t, 3H), 2,28-2,85 (m, 9H), 2,90-3,22 (m, 4H), 4,08 (q, 2H), 4,95-5,25 (m, 1H), 6,75-7,02 (m, 4H), 7,03-7,32 (m, 4H).

Ejemplo 35A4

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,5-dimetoxifenil)-piperazina

A partir de 1-(2,5-dimetoxifenil)-piperazina (J. Med. Chem. 29, 630, 1986)

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 50:50. Rendimiento: 56%.

RMN-^{1}H (δ): 0,75-2,20 (m, 12H), 2,25-2,80 (m, 9H), 2,88-3,15 (m, 4H), 3,78-3,80 (2s, 6H), 4,95-5,25 (m, 1H), 6,40-7,06 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,03-7,32 (m, 4H).

Ejemplo 35A5

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-piperazina

A partir de 1-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-piperazina (F. Kerrigan et al., *Tetrahedron Letters*, 39, 2219-2222, (1998)).

317

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 70:30. Rendimiento: 86%.

RMN-^{1}H (δ): 0,75-2,20 (m, 12H), 2,20-2,80 (m, 9H), 2,90-3,30 (m, 6H), 4,58 (t, 2H), 4,90-5,25 (m, 1H), 6,40-6,90 (m, 3H), 6,95-7,20 (m, 4H).

Ejemplo 35A6

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

A partir de 1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina (patente norteamericana US 4.585.773).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 6:4. Rendimiento: 32%.

RMN-^{1}H (δ): 0,75-1,99 (m, 11H), 2,01-2,18 (m, 1H), 2,28-2,80 (m, 9H), 2,89-3,11 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,92-5,21 (m, 1H), 6,55-6,78 (m, 3H), 7,05-7,25 (m, 4H).

Ejemplo 35A7

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metilfenil)-piperazina

A partir de 1-(2-metilfenil)-piperazina (comercial).

Cromatografía instantánea: -EtOAc 8:2. Rendimiento: 25%.

RMN-^{1}H (δ): 0,80-1,99 (m, 11H), 2,00-2,21 (m, 1H), 2,22-2,95 (m, 18H), 4,96-5,22 (m, 1H), 6,95-7,06 (m, 2H), 7,08-7,20 (m, 6H).

Ejemplo 35A8

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-trifluorometilfenil)-piperazina

A partir de 1-(2-trifluorometilfenil)-piperazina (comercial).

RMN-^{1}H (δ): 0,8-2,2 (m, 13H), 2,23-2,95 (m, 12H), 4,95-5,2 (m, 1H), 7,00-7,65 (m, 8H).

Ejemplo 35A9

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,4-diclorofenil)-piperazina

A partir de 1-(2,4-diclorofenil)-piperazina (comercial).

Cromatografía instantánea: -EtOAc 7:3. Rendimiento: 77%.

RMN-^{1}H (δ): 0,8-2,2 (m, 13H), 2,25-3,1 (m, 12H), 5,0-5,25 (m, 1H), 7,00-7,65 (m, 7H).

Ejemplo 35A10

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-hidroxifenil)-piperazina

A partir de 1-(2-hidroxifenil)-piperazina (comercial).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 7:3. Rendimiento: 82%.

RMN-^{1}H (δ): 0,72-2,12 (m, 13H), 2,23-2,85 (m, 13H), 4,96-5,23 (m, 1H), 6,75-6,95 (m, 2H), 7,01-7,30 (m, 6H).

Ejemplo 35A11

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-isopropoxifenil)-piperazina

A partir de 1-(2-isopropoxifenil)-piperazina (Martin, G.E. et al., *J. Med. Chem.* 32, 1052-1056, (1989)).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 7:3. Rendimiento: 77%.

RMN-^{1}H (δ): 0,76-2,11 (m, 18H), 2,21-2,84 (m, 9H), 2,89-3,14 (m, 4H), 4,49-4,69 (m, 1H), 4,94-5,21 (m, 1H), 6,80-6,92 (m, 4H), 7,03-7,29 (m, 4H).

Ejemplo 35A12

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-fluoro-5-metilfenil)-piperazina

A partir de 1-(2-fluoro-5-metilfenil)-piperazina (patente WO 01/05765).

Eluyente: éter de petróleo-EtOAc 7:3. Rendimiento: 46%.

RMN-^{1}H (δ): 0,78-2,18 (m, 12H), 2,20-2,85 (m, 12H), 2,95-3,15 (m, 4H), 4,97-5,23 (m, 1H), 6,62-6,80 (m, 1H), 6,63-6,92 (m, 2H), 7,02-7,25 (m, 4H).

Ejemplo 35A13

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,3-dimetil-4-indolil)-piperazina

A partir de 1-(2,3-dimetil-4-indolil)-piperazina.

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 6:4. Rendimiento: 56%.

RMN-^{1}H (δ): 0,78-2,20 (m, 11H), 2,21-2,82 (m, 16H), 2,84-3,22 (m, 4H), 5,01-5,26 (m, 1H), 6,58-6,71 (m, 1H), 6,92-7,02 (m, 2H), 7,04-7,32 (m, 4H), 7,65-7,81 (amplio, 1H).

La piperazina inicial fue obtenida como sigue:

a) 2,3-Dimetil-7-aminoindol (Compuesto 35A13-A)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 35A1-A, partiendo de 2,3-dimetil-7-nitroindol (N. Moskalev et al, *Tetrahedron Letters* 40, 5395-5398, (1999)) en lugar de 2-metil-7-nitroindol. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 7:3, para dar el compuesto del título (70%).

321

RMN-^{1}H (δ): 2,31 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,85-4,21 (amplio, 2H), 6,27 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,48-7,73 (amplio, 1H).

b) 1-(2,3-Dimetil-4-indolil)-piperazina (Compuesto 35A13-B)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 35A1-B, partiendo del Compuesto 35A13-A en lugar del Compuesto 35A1-A. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2-NH_3 2N en MeOH 97:3, para dar el compuesto del título (43%).

RMN-^{1}H (δ): 2,30 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,95-3,21 (m, 8H), 6,31 (s, 1H), 6,62-6,75 (m, 1H), 6,91-7,09 (m, 2H), 7,63-7,86 (amplio, 1H).

Ejemplo 35A14

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-piperazina

A partir de 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-piperazina (patente WO 01/05765).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 8:2. Rendimiento: 25%.

RMN-^{1}H (δ): 0,8-2,2 (m, 13H), 2,22-2,75 (m, 8H), 2,8-3,2 (m, 4H), 4,94-5,21 (m, 1H), 6,60-6,80 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 5H).

Ejemplo 35A15

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-piperazina

A partir de 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-piperazina.

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 8:2. Rendimiento: 18%.

RMN-^{1}H (δ): 0,8-2,15 (m, 13H), 2,15-2,25 (s, 3H), 2,30-2,85 (m, 12H), 4,94-5,21 (m, 1H), 6,58-6,78 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 5H).

La piperazina inicial fue preparada como sigue:

a) 1-(5-Fluoro-2-metilfenil)-piperazina (Compuesto 35A15-A)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 35A1-B, partiendo de 1-(5-fluoro-2-metil)-anilina en lugar del Compuesto 35A1-A. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2-NH_3 2N en MeOH 97:3, para dar el compuesto del título (43%).

Ejemplo 35A16

1-[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)]-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)]-piperazina (F. Kerrigan et al., *Tetrahedron Letters*, 39, 2219-2222, (1998)).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 4:6. Rendimiento: 22%.

RMN-^{1}H (δ): 0,8-2,2 (m, 13H), 2,25-2,80 (m, 8H), 2,65-3,25 (m, 4H), 4,16-4,38 (m, 4H), 4,95-5,20 (m, 1H), 6,48-6,80 (m, 3H), 7,00-7,30 (m, 4H).

Ejemplo 35A17

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-trifluorometoxifenil)-piperazina

A partir de 1-(2-trifluorometoxifenil)-piperazina (patente europea EP 0.711.757)

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 7:3. Rendimiento: 35%.

^{1}H RMN (δ): 0,65-2,80 (m, 21H), 2,90-3,15 (m, 4H), 5,10 (s amplio, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,05-7,30 (m, 6H).

Ejemplo 35A18

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-piperazina

A partir de 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-piperazina (patente WO 01/29015).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 7:3. Rendimiento: 87%.

RMN-^{1}H (δ): 0,70-2,20 (m, 13H), 2,20 (s, 3H), 2,20-2,90 (m, 12H), 5,10 (s amplio, 1H), 6,75-7,00 (m, 3H), 7,00-7,30 (m, 4H).

Ejemplo 35A19

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-(2,5-diclorofenil)-piperazina

A partir de 1-(2,5-diclorofenil)-piperazina (comercial).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 8:2. Rendimiento: 55%.

RMN-^{1}H (δ): 0,70-2,85 (m, 22H), 2,85-3,15 (m, 4H), 5,10 (s amplio, 1H), 6,85-7,00 (m, 2H), 7,00-7,35 (m, 4H).

Ejemplo 35A20

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxifenil)]-piperazina

A partir de 1-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi-fenil)]-piperazina (patente europea EP 0.748.800)

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 4:6. Rendimiento: 28%.

RMN-^{1}H (δ): 0,70-2,20 (m, 13H), 2,20-2,85 (m, 8H), 2,85-3,15 (m, 4H), 4,40 (q, 2H), 5,10 (s amplio, 1H), 6,55-6,80 (m, 2H), 6,80-6,95 (m, 1H), 6,95-7,35 (m, 4H).

Ejemplo 35A21

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-pirimidinil)-piperazina

A partir de 1-(2-pirimidinil)-piperazina (comercial).

325

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 4:6. Rendimiento: 13%.

RMN-^{1}H (δ): 0,70-2,30 (m, 21H), 3,60-3,90 (m, 4H), 5,10 (s amplio, 1H), 6,45 (dd, 1H), 7,00-7,30 (m, 4H), 8,30 (dd, 2H).

Ejemplo 35A22

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(8-quinolinil)-piperazina

A partir de 1-(8-quinolinil)-piperazina (patente WO 00/40554).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 50:50. Rendimiento: 70%.

RMN-^{1}H (δ): 0,79-2,25 (m, 13H), 2,26-3,50 (m, 8H), 3,22-3,49 (m, 4H), 5,00-5,31 (m, 1H), 7,05-7,48 (m, 7H), 8,09 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H).

Ejemplo 35A23

1-(5-cloro-2-cianofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-(5-cloro-2-cianofenil)-piperazina (patente WO 01/05765).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 50:50. Rendimiento: 80%.

326

RMN-^{1}H (δ): 0,79-2,01 (m, 12H), 2,02-2,21 (m, 1H), 2,20-2,81 (m, 8H), 3,08-3,29 (m, 4H), 5,00-5,23 (m, 1H), 6,80-7,00 (m, 2H), 7,05-7,30 (m, 4H), 7,48 (d, 1H).

Ejemplo 35A24

1-(5-Ciano-2-metoxifenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 4-(5-ciano-2-metoxifenil)-piperazina (patente WO 01/29022).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 50:50. Rendimiento: 63%.

RMN-^{1}H (δ): 0,75-2,01 (m, 12H), 2,02-2,18 (m, 1H), 2,22-2,81 (m, 8H), 2,92-3,12 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,95-5,19 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,04-7,32 (m, 6H).

Ejemplo 35A25

1-(1-Acetil-4-indolil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-(1-acetil-4-indolil)-piperazina.

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 50:50. Rendimiento: 63,2%.

RMN-^{1}H (δ): 0,75-2,25 (m, 12H), 2,25-2,90 (m, 9H), 3,00-3,40 (m, 4H), 4,90-5,30 (m, 1H), 6,45-6,65 (m, 2H), 6,95-7,30 (m, 7H).

La piperazina inicial fue preparada como sigue:

a) 1-(1-t-Butoxicarbonil)-4-(1-acetil-4-indolil)-piperazina (Compuesto 35A25-A)

Una suspensión de 0,6 g de 1-(1-t-butoxicarbonil)-4-(4-indolil)-piperazina (patente WO 99/67237) y 0,24 g de una dispersión de NaH al 60% en aceite en 6 ml de DMF anhidra, fue agitada por 30 minutos a temperatura ambiente bajo una corriente de nitrógeno, y después por una hora a 55°C. Enseguida, se dejó caer una solución de 0,29 ml de cloruro de acetilo en 3 ml de DMF; la agitación se continuó por 6 horas a 55°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue diluida con 60 ml de H_2O, extraída con Et_2O (3 x 30 ml), lavada y secada (Na_2SO_4) y evaporada a sequedad al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (Et_2O-éter de petróleo 40:60), para proporcionar 0,55 g (79,3%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 2,63 (s, 3H), 3,18-3,40 (m, 8H), 6,73-6,90 (m, 2H), 7,12-7,38 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 9,40 (amplio, 2H), 9,80-11,00 (amplio, 1H).

b) 1-(1-Acetil-4-indolil)-piperazina (Compuesto 35A25-B)

Una solución de 0,34 g de Compuesto 35A25-A en 3 ml de MeOH y 15 ml de una solución 2N de HCl en Et_2O se mantuvo en reposo durante la noche. El sólido precipitado fue filtrado,

328

proporcionando 0,29 g del compuesto del título como un diclorhidrato.

RMN-^{1}H (δ): 1,50 (s, 9H), 2,62 (s, 3H), 2,95-3,22, 3,50-3,80 (2m, 8H), 6,65 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 7,18-7,33 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H).

Ejemplo 35A26

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(7-indolil)-piperazina

A partir de 1-(7-indolil)-piperazina (patente WO 94/15919).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 50:50. Rendimiento: 72,4%.

RMN-^{1}H (δ): 0,75-2,25 (m, 12H), 2,25-2,90 (m, 9H), 2,90-3,20 (m, 4H), 4,90-5,30 (m, 1H), 6,48-6,68 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,95-7,40 (m, 7H).

Ejemplo 35A27

1-(3-Ciano-4-indolil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-(3-ciano-4-indolil)-piperazina (patente WO 99/67237).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 30:70. Rendimiento: 35,19%.

RMN-^{1}H (δ): 0,80-2,20 (m, 12H), 2,20-2,90 (m, 9H), 2,90-3,20 (m, 4H), 4,90-5,30 (m, 1H), 6,65-6,85 (m, 1H), 7,00-7,35 (m, 6H), 7,70 (d, 1H), 8,82 (b, 1H).

Ejemplo 35A28

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,4-difluorobencil)-piperazina

A partir de 1-(2,4-difluorobencil)-piperazina.

Cromatografía instantánea: éter de petróleo - EtOAc 70:30. Rendimiento: 58,5%.

RMN-^{1}H (δ): 0,80-2,15 (m, 12H), 2,15-2,80 (m, 13H), 3,30 (s, 2H), 4,90-5,20 (m, 1H), 6,65-6,95 (m, 2H), 6,65-7,45 (m, 5H).

La piperazina inicial fue preparada como sigue:

a) 1-(2,4-Difluorobencil)-piperazina (Compuesto 35A28-A)

El producto del título fue preparado siguiendo el procedimiento general descrito para las bencil piperazinas en la patente canadiense CA 2.188.484.

RMN-^{1}H (δ): 2,26-2,55 (m, 4H), 2,79-2,95 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 6,71-6,88 (m, 2H), 7,22-7,41 (m, 1H).

Ejemplo 35A29

1-(2-Bromobencil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-(2-bromobencil)-piperazina.

330

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 50:50. Rendimiento: 81,9%.

RMN-^{1}H (δ): 0,70-2,10 (m, 12H), 2,10-3,00 (m, 13H), 3,40-3,80 (m, 2H), 4,90-5,20 (m, 1H), 6,90-7,40 (m, 6H), 7,40-7,65 (m, 2H)

La piperazina inicial fue preparada como sigue:

a) 1-(2-Bromobencil)-piperazina (Compuesto 35A29-A)

El producto del título fue preparado siguiendo el procedimiento general descrito para las bencil piperazinas en CA 2.188.484.

RMN-^{1}H (δ): 2,41-2,55 (m, 4H), 2,62-2,98 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 6,71-6,88 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,41-7,56 (m, 2H).

Ejemplo 35A30

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,5-difluorobencil)-piperazina

A partir de 1-(2,5-difluorobencil)-piperazina (CA 2.188.484).

Eluyente: Éter de petróleo-EtOAc 1:1. Rendimiento: 52%.

RMN-^{1}H (δ): 0,8-2,11 (m, 12H), 2,12-2,83 (m, 13H), 3,52 (s, 2H), 4,95-5,12 (m, 1H), 6,80-7,00 (m, 2H), 7,01-7,32 (m, 5H).

331

Ejemplo 35A31

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-naftil)-piperazina

A partir de 1-(1-naftil)-piperazina.

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 7:3. Rendimiento: 83,7%.

RMN-^{1}H (δ): 0,81-2,15 (m, 11H), 2,10-2,29 (m, 1H), 2,32-2,91 (m, 9H), 3,00-3,28 (m, 4H), 4,98-5,25 (m, 1H), 7,01-7,32 (m, 5H), 7,34-7,59 (m, 4H), 7,71-7,92 (m, 1H), 8,08-8,27 (m, 1H).

La piperazina inicial fue preparada como sigue:

a) 1-Bencil-4-(1-naftil)-piperazina (Compuesto 35A31-A)

Un matraz de reacción fue cargado con carbonato de cesio (11 g), BINAP (0,22 g) y acetato de paladio (53 mg), bajo una atmósfera de N_2; enseguida, se agregó 1-bromonaftaleno (5 g), 1-bencilpiperazina (5 ml) y tolueno (70 ml), y la suspensión fue agitada a reflujo por 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con éter dietílico (20 ml), filtrada a través de un lecho de Celite y concentrada *al vacío*. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 9:1, para dar 4,16 g (57%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 2,67-2,84 (m, 4H), 3,07-3,24 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 7,09 (dd, 1H), 7,24-7,61 (m, 9H), 7,76-7,88 (m, 1H), 8,12-8,30 (m, 1H).

b) 1-Naftil-piperazina (Compuesto 35A31-B)

A una solución del Compuesto 35A31-A (4,16 g) en MeOH (250 ml), se agregó Pd al 10%-C (0,65 g) y formiato de amonio (6,12 g), y la mezcla fue agitada a reflujo bajo una atmósfera de N_2 por 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el catalizador fue filtrado, el solvente fue evaporado a sequedad y el residuo fue disuelto en CH_2Cl_2. La solución fue lavada con $NaHCO_3$ acuoso al 5%, secada (Na_2SO_4), filtrada y evaporada a presión reducida, para dar 2,5 g (85%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 1,71 (s amplio, 1H), 2,92-3,36 (m, 8H), 7,09 (dd, 1H), 7,38-7,58 (m, 4H), 7,74-7,92 (m, 1H), 8,12-8,31 (m, 1H).

Ejemplo 35A32

1-(7-Bromo-4-indolil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-(7-bromo-4-indolil)-piperazina.

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 50:50. Rendimiento: 59%.

333

RMN-^{1}H (δ): 0,79-2,21 (m, 13H), 2,22-2,84 (m, 8H), 2,87-3,24 (m, 4H), 4,99-5,23 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,03-7,30 (m, 7H), 8,25-8,47 (m, 1H).

La piperazina inicial fue preparada como sigue:

a) 1-t-Butoxicarbonil-4-(7-bromo-4-indolil)-piperazina (Compuesto 35A32-A)

A una solución de 1,53 g de 1-t-butoxicarbonil-4-(4-indolil)-piperazina en 20 ml de THF, se agregó 0,89 g de NBS. La mezcla fue agitada por 6 horas a temperatura ambiente, y después fue extinguida con agua y extraída con EtOAc (2 x 30ml). La capa orgánica fue lavada con agua, secada (Na_2SO_4) y evaporada a sequedad al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 8:2) para proporcionar el compuesto del título (0,71 g; 37%).

RMN-^{1}H (δ): 1,49 (s, 9H), 3,04-3,34 (m, 4H), 3,55-3,78 (m, 4H), 6,40-6,58 (m, 1H), 6,59-6,68 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 2H), 8,35 (s amplio, 1H).

b) 1-(7-Bromo-4-indolil)-piperazina (Compuesto 35A32-B)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Compuesto 35A25-B, pero partiendo del Compuesto 35A32-A en lugar del Compuesto 35A25-A.

El producto crudo fue usado sin mayor purificación.

RMN-^{1}H (δ): 1,90 (s amplio, 1H), 3,01-3,24 (m, 8H), 3,55-3,78 (m, 4H), 6,49 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,12-7,30 (m, 2H), 8,35 (s amplio, 1H).

Ejemplo 35A33

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-piperazina

A partir de 1-(3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepin-6-il)-piperazina (*J. Med Chem*, 31, 1934-1940, (1988)).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-acetato de etilo 7:3.

RMN-^{1}H (δ): 0,81-1,89 (m, 11H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,03-2,82 (m, 13H), 2,91-3,11 (m, 4H), 4,16-4,26 (m, 2H), 4,98-5,25 (m, 1H), 6,52-6,71 (m, 2H), 6,81 (t, 1H), 7,06-7,18 (m, 4H).

Ejemplo 35A34

1-(2-Clorobencil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-(2-clorobencil)-piperazina (patente canadiense CA 2.188.484).

Eluyente: Éter de petróleo-EtOAc 1:1. Rendimiento: 64%.

RMN-^{1}H (δ): 0,9-2,98 (m, 25H), 3,52 (s, 2H), 4,95-5,12 (m, 1H), 6,80-7,11 (m, 8H).

3351

Ejemplo 35A35

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(6-metoxi-2-piridil)-piperazina

A partir de 1-(6-metoxi-2-piridil)-piperazina (Reignier et al. *Arzneim. Forsch (Drug Res)* 24, 12 (1974)).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-acetato de etilo 7:3.

RMN-^{1}H (δ): 0,8-2,2 (m, 13H), 2,20-2,73 (m, 8H), 3,35-4,05 (m, 4H), 3,79-3,91 (s, 3H), 4,95-5,12 (m, 1H), 6,05-6,19 (m, 2H), 7,01-7,42 (m, 5H).

Ejemplo 35A36

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,5-diclorobencil)-piperazina

A partir de 1-(2,5-diclorobencil)-piperazina (CA 2.188.484).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-acetato de etilo 8:2.

RMN-^{1}H (δ): 0,8-2,20 (m, 13H), 2,30-2,85 (m, 12H), 3,52 (s, 2H), 4,95-5,12 (m, 1H), 7,05-7,30 (m, 6H), 7,45 (m, 1H).

Ejemplo 36

1-(4-Indolil)-4-(1-piperidincarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

336

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), usando cloruro de 1-piperidincarbonil en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo y cloroformo en lugar de diclorometano, y calentando a reflujo por 8 horas en presencia de TEA. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo-amoníaco metanólico 2,5N 8:2:0,01, para dar el compuesto del título (10%).

RMN-^{1}H (δ): 1,31-2,48 (m, 9H), 2,53-2,91 (m, 7H), 3,08-3,41 (m, 10H), 4,29-4,48 (m, 1H), 6,47-6,63 (m, 2H), 6,80-7,00 (m, 2H), 7,01-7,21 (m, 5H), 8,10-8,28 (s amplio, 1H).

Ejemplo 37.

1-[1-(3-Cianopropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

A una solución de 0,37 g del Compuesto 27 en 5 ml de 1-metil-2-pirrolidinona, se agregó 0,14 g de cianuro de sodio y la mezcla fue agitada a 130°C por 3 horas, enfriada hasta temperatura ambiente, vertida en H_2O y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (Na_2SO_4) y evaporada a sequedad al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 2:8) para proporcionar el compuesto del título (0,14 g; 36%).

337

RMN-^{1}H (δ): 1,38-1,64 (m, 1H), 2,10-3,08 (m, 13H), 3,08-3,32 (m, 4H), 5,01-6,24 (m, 1H), 6,47-6,61 (m, 2H), 7,01-7,31 (m, 5H), 8,10-8,28 (s amplio, 1H).

Ejemplo 38

1-(1-Ciclohexancarbonil-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

a) 8-Fluoro-2-metilquinolina (Compuesto 38A)

El Compuesto 38A fue obtenido usando el método descrito para el Compuesto 25A, pero usando 2-fluoroanilina en lugar de 4-trifluorometilanilina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 7:3, para proporcionar 3,5 g (80%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 2,81 (s, 3H), 7,28-7,46 (m, 3H), 7,50-7,62 (m, 1H), 8,08 (d, 1H).

b) 2-Bromometil-8-fluoroquinolina (Compuesto 38B)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 5A, partiendo del Compuesto 38A en lugar de 6-fluoro-2-metilquinolina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 9:1 para dar, como un primer producto eluido,

338

1,9 g (36%) del compuesto del título y luego 2,16 g del material inicial.

RMN-^{1}H (δ): 4,78 (s, 2H), 7,37-7,72 (m, 4H), 8,22 (d, 1H).

c) 8-Fluoro-2-[4-(4-indolil)-1-piperazinilmetil]-quinolina (Compuesto 38C)

El Compuesto 38C se obtuvo de la manera descrita para el Compuesto 1C (procedimiento d), pero usando el Compuesto 38B en lugar de 2-clorometilquinolina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 1:1, para dar el compuesto del título (75%).

RMN-^{1}H (δ): 2,74-2,95 (m, 4H), 3,21-3,42 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 6,49-6,68 (m, 2H), 7,00-7,19 (m, 3H), 7,34-7,52 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,12-8,29 (m, 2H).

d) 1-(8-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 38D)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (procedimiento e), partiendo del Compuesto 38C en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 1:1, para dar el compuesto del título (57%).

RMN-^{1}H (δ): 1,49-1,75 (m, 1H), 1,87-2,08 (m, 1H), 2,51 (d, 2H), 2,59-3,02 (m, 6H), 3,21-3,60 (m, 5H), 3,73-3,95 (amplio, 1H), 6,41-6,80 (m, 5H), 7,04-7,22 (m, 3H), 8,08-8,28 (amplio, 1H).

e) 1-(1-Ciclohexancarbonil-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 38D en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con tolueno-acetona 8:2, para proporcionar el compuesto del título (70%).
RMN-^{1}H (δ): 0,82-1,99 (m, 11H), 2,03-2,25 (m, 1H), 2,28-2,91 (m, 9H), 3,08-3,44 (m, 4H), 4,96-5,22 (m, 1H), 6,45-6,77 (m, 2H), 6,96-7,29 (m, 6H), 8,05-8,26 (amplio, 1H).

Ejemplo 39

1-[1-(3-Acetilaminopropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

Una mezcla de 0,16 g del compuesto del Ejemplo 28, 0,058 ml de TEA, 0,03 ml cloruro de acetilo y 3,8 ml de CH_2Cl_2 fue agitada a 20-25°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 horas. La solución fue lavada con NaOH 0,5N (1 x 10 ml) y 15 ml de agua. La capa orgánica, secada sobre sulfato de sodio anhidro, fue evaporada a sequedad, y el residuo fue purificado

por cromatografía instantánea (EtOAc-solución 2N de NH_3 en metanol 93:7) para dar 0,13 g (75%) del compuesto del título y el compuesto del Ejemplo 41 (0,027g).

RMN-^{1}H (δ): 1,40-1,65 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 2,10-2,95 (m, 11H), 3,10-3,30 (m, 4H), 3,30-3,370 (m, 2H), 5,10 (b, 1H), 6,40-6,60 (m, 3H), 7,00-7,25 (m, 7H), 8,20 (s, 1H).

Ejemplo 40

1-[1-(3-Carbamoilaminopropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

Una mezcla de 0,17 g del compuesto del Ejemplo 28, 0,067 ml de trimetilsilil isocianato y 4 ml de THF fue agitada a 20-25°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 2 horas. Después de dejarla en reposo durante la noche, la solución fue recogida con NaOH 1N (1 x 10 ml) y extraída con EtOAc (2 x 10 ml), lo que fue lavado con 10 ml de agua. La capa orgánica, secada sobre sulfato de sodio anhidro, fue evaporada a sequedad, y el residuo fue purificado por cromatografía instantánea (EtOAc-solución 2N de NH_3 en metanol 92:8) para dar 0,13 g (68%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 1,35-1,65 (m, 1H), 2,10-2,90 (m, 11H), 3,10-3,25 (m, 4H), 3,25-3,65 (m, 2H), 4,35 (b, 1H), 5,10 (b, 1H), 5,35 (b, 1H), 6,45-6,65 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 7H), 8,15 (s, 1H).

Ejemplo 41

341

1-{1-[3-bis(Acetilamino)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil}-4-(4-indolil)-piperazina

El producto del título fue obtenido durante la síntesis del compuesto del Ejemplo 39.

RMN-^{1}H (δ): 1,35-1,65 (m, 1H), 2,05-3,00 (m, 18H), 3,10-3,30 (m, 4H), 3,80-4,20 (m, 2H), 5,10 (b, 1H), 6,45-6,60 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 7H), 8,15 (s, 1H).

Ejemplo 42

1-(6-Cloro-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

a) 6-Cloro-2-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 42A)

Una mezcla de 1,24 g de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico, 30 ml de THF anhidro y 6 ml de $BH_3.Me_2S$ 10M en THF, fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas bajo nitrógeno. Después de un reposo durante la noche a temperatura ambiente, 5 ml de MeOH se dejaron caer en la mezcla, y después de 15 minutos se agregaron 5 ml de HCl 2N. La mezcla con agitación fue calentada a 60°C por una hora, luego evaporada a sequedad *al vacío*. El residuo fue tratado con NaOH 2N (30 ml) y extraído con $CHCl_3$ (2 x 40 ml). La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4 anhidro) y evaporada a sequedad *al vacío*; el residuo fue purificado por cromatografía instantánea ($CHCl_3$-

342

MeOH 100:1), para proporcionar 0,35 g (35,3%) del Compuesto 42A como un aceite espeso.

RMN-^{1}H (δ): 1,50-2,10 (m, 3H), 2,55-2,95 (m, 2H), 3,30-3,50 (m, 1H), 3,50-3,85 (m, 2H), 3,85-4,70 (b, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,80-7,05 (m, 2H).

b) 6-Cloro-2-yodometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 42B)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 34C, pero usando como material inicial el Compuesto 42A en lugar del Compuesto 34B.

RMN-^{1}H (δ): 1,63-2,15 (2m, 2H), 2,55-2,90 (m, 2H), 3,05-3,38 (2m, 2H), 3,38-3,55 (m, 1H), 3,85-4,40 (b, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H).

c) 6-Cloro-2-[4-(4-indolil)-1-piperazinilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 42C)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 34D, pero usando como material inicial el Compuesto 42B en lugar del Compuesto 34C.

El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 70:30) para proporcionar el Compuesto 42B (55,8%) como un aceite de color amarillo.

RMN-^{1}H (δ): 1,40-1,75 (m, 1H), 1,80-2,05 (m, 1H), 2,35-3,00 (m, 8H), 3,10-3,65 (m, 5H), 4,50-4,95 (b, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,50-

343

6,70 (m, 2H), 6,85-7,00 (m, 2H), 7,05-7,25 (m, 3H), 8,05-8,30 (b, 1H).

d) 1-(6-Cloro-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado partiendo del Compuesto 42C y siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 (etapa f). El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc, gradiente de 60:40 a 40:60, para proporcionar el compuesto del título (71,8%).

RMN-^{1}H (δ): 0,85-2,00 (m, 12H), 2,00-2,25 (m, 1H), 2,25-2,85 (m, 8H), 3,00-3,40 (m, 4H), 4,85-5,30 (m, 1H), 6,45-6,65 (m, 2H), 6,95-7,25 (m, 6H), 8,15 (b, 1H).

Ejemplo 43

(R)-1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il-metil)-4-(1-metil-4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue preparado como se describe en el Ejemplo 15, pero usando el compuesto del Ejemplo (+)-1 en lugar del Ejemplo 1. Rendimiento: 30%.

RMN-^{1}H (δ): 0,80-1,99 (m, 11H), 2,05-2,24 (m, 1H), 2,26-2,85 (m, 9H), 3,10-3,35 (m, 4H), 3,76 (s 3H), 5,00-5,25 (m, 1H), 6,45-6,60 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 7H).

Ejemplo 44

(Z)-1-[1-(4-Hidroxiciclohexancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

a) (Z)-1-[1-(4-Difenilterbutilsililoxiciclohexancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 44A)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), partiendo del Compuesto 1B pero usando cloruro de cis-4-difenilterbutilsililoxiciclohexancarbonilo (preparado como se describe en la patente europea EP 0.352.909) en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo. Cromatografía instantánea, eluyente: éter de petróleo-EtOAc 6:4. Rendimiento: 87%.

RMN-^{1}H (δ): 0,86-1,86 (m, 18H), 1,95-2,78 (m, 10H), 3,11-3,41 (m, 4H), 3,82-4,01 (m, 1H), 5,05-5,28 (m, 1H), 6,48-6,62 (m, 2H), 7,00-7,46 (m, 11H), 7,53-7,71 (m, 6H), 8,02-8,25 (s amplio, 1H).

b) (Z)-1-[1-(4-Hidroxiciclohexancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

A una solución del compuesto 44A (0,2 g) en 20 ml de THF, se agregó fluoruro de tetrabutilamonio y la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente por 3 días.

345

Enseguida el solvente fue evaporado al vacío; el residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 (40 ml) y lavado con H_2O (30 ml). La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (CH_2Cl_2-MeOH 95:5) para dar el compuesto del título (63%).

RMN-^{1}H (δ): 1,10-1,99 (m, 9H), 2,01-2,22 (m, 2H), 2,33-2,88 (m, 9H), 3,12-3,33 (m, 4H), 3,82-4,01 (m, 1H), 5,05-5,29 (m, 1H), 6,48-6,68 (m, 2H), 7,07-7,29 (m, 7H), 8,03-8,29 (s amplio, 1H).

Ejemplo 45

(E)-1-[1-(4-Hidroxiciclohexancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

a) (E)-1-[1-(4-Difenilterbutilsililoxiciclohexancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 45A)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el mismo método descrito para el Compuesto 44A, pero usando cloruro de trans-4-difenilterbutilsililoxiciclohexancarbonilo (preparado como se describió en la patente europea EP 0.352.909) en lugar de cloruro de cis-4-difenilterbutilsililoxiciclohexancarbonilo. Cromatografía instantánea, eluyente: éter de petróleo-EtOAc 6:4. Rendimiento: 87%.

346

RMN-^{1}H (δ): 0,89-1,87 (m, 18H), 1,93-2,75 (m, 10H), 3,14-3,47 (m, 4H), 3,51-3,71 (m, 1H), 5,05-5,28 (m, 1H), 6,50-6,60 (m, 2H), 7,02-7,48 (m, 11H), 7,52-7,70 (m, 6H), 8,03-8,24 (amplio, 1H).

b) (E)-1-[1-(4-Hidroxiciclohexancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 44, pero partiendo del Compuesto 45A (44%).

RMN-^{1}H (δ): 1,00-2,05 (m, 9H), 2,07-2,27 (m, 2H), 2,38-2,88 (m, 9H), 3,15-3,38 (m, 4H), 3,50-3,71 (m, 1H), 5,06-5,32 (m, 1H), 6,51-6,70 (m, 2H), 7,07-7,31 (m, 7H), 8,05-8,32 (amplio, 1H).

Ejemplo 46

1-(1-Ciclohexancarbonil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

a) 7-Fluoro-2-metilquinolina (Compuesto 46A)

El Compuesto 46A fue obtenido usando el método descrito para el Compuesto 25A, pero usando 3-fluoroanilina en lugar de 4-trifluorometilanilina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 75:25, para proporcionar 2,6 g (61,1%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 2,74 (s, 3H), 7,17-7,36 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,71-7,84 (m, 1H), 8,06 (d, 1H).

b) 2-Bromometil-7-fluoroquinolina (Compuesto 46B)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 5A, partiendo del Compuesto 46A en lugar de 6-fluoro-2-metilquinolina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 85:15 para dar, como un primer producto eluido, 1,95 g (61%) del compuesto del título y después 1,14 g del material inicial 46A.

RMN-^{1}H (δ): 4,71 (s, 2H), 7,32-7,43 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,76-7,87 (m, 1H), 8,18 (d, 1H).

c) 7-Fluoro-2-[4-(4-indolil)-1-piperazinilmetil]-quinolina (Compuesto 46C)

El Compuesto 46C fue obtenido de la misma manera descrita para el Compuesto 1C (procedimiento d), pero usando el Compuesto 46B en lugar de 2-clorometilquinolina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 6:4, para dar el compuesto del título (41%).

RMN-^{1}H (δ): 2,68-2,96 (m, 4H), 3,22-3,39 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 6,48-6,66 (m, 2H), 7,02-7,22 (m, 3H), 7,24-7,39 (m, 1H), 7,62-7,88 (m, 3H), 8,09-8,31 (m, 2H).

345

d) 1-(7-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 46D)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (procedimiento e), partiendo del Compuesto 46C en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 7:3, para dar el compuesto del título (45%).

RMN-^{1}H (δ): 1,41-1,68 (m, 1H), 1,86-2,01 (m, 1H), 2,43-2,98 (m, 8H), 3,14-3,57 (m, 5H), 4,51-4,89 (amplio, 1H), 6,12-6,36 (m, 2H), 6,48-6,68 (m, 2H), .6,81-6,90 (m, 1H), 7,04-7,19 (m, 3H), 8,08-8,23 (amplio, 1H).

e) 1-(1-Ciclohexancarbonil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 46D en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 7:3, para proporcionar el compuesto del título (57%).

RMN-^{1}H (δ): 0,91-2,01 (m, 11H), 2,03-2,26 (m, 1H), 2,29-2,89 (m, 9H), 3,11-3,40 (m, 4H), 4,91-5,25 (m, 1H), 6,48-6,68 (m, 2H), 6,82-7,24 (m, 6H), 8,03-8,22 (amplio, 1H).

Ejemplo 47

1-(1-Ciclohexancarbonil-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

A una solución de 0,053 g del compuesto del Ejemplo 34 en 2,5 ml de 1,2-DME anhidra, se agregó 0,008 g de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0), 0,018 g de ácido fenil-borónico al 97% y 0,7 ml de solución acuosa saturada de K_2CO_3. La mezcla fue agitada por 12 horas bajo nitrógeno y después diluida con H_2O (20 ml) y extraída con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada (Na_2SO_4 anhidro) y evaporada a sequedad *al vacío*. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 1:1), para proporcionar 0,010 g (10%) del compuesto del título como un aceite espeso.

RMN-^{1}H (δ): 0,70-2,05 (m, 11H), 2,05-2,30 (m, 1H), 2,30-2,90 (m, 9H), 3,05-3,35 (m, 4H), 4,90-5,35 (m, 1H), 6,45-6,70 (m, 2H), 7,00-7,25 (m, 4H), 7,30-7,55 (m, 5H), 7,55-7,70 (m, 2H), 8,15 (b, 1H).

Ejemplo 48

1-(1-Ciclohexancarbonil-2,3-dihidroindol-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

a) 2-[4-(4-Indolil)-1-piperazinilcarbonil]-indolina (Compuesto 48A)

350

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1D (etapa f), pero usando ácido 2-indolinacarboxílico en lugar de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico. El residuo sólido crudo fue agitado con Et_2O (30 ml) por 0,5 hora a temperatura ambiente, para proporcionar 0,65 g (93,2%) del compuesto del título como un sólido de color marfil.

RMN-^{1}H (δ): 3,05-3,45 (m, 5H), 3,45-3,65 (m, 1H), 3,65-4,00 (m, 8H), 3,05-4,40 (b, 1H), 4,60-4,80 (m, 1H), 6,50-6,70 (m, 2H), 6,70-6,95 (m, 2H), 6,95-7,25 (m, 5H), 8,20-8,50 (b, 1H).

b) 1-(2,3-Dihidroindol-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 48B)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1B (etapa h), pero usando el Compuesto 48A en lugar del Compuesto 1D.

El residuo fue purificado por cromatografía instantánea ($CHCl_3$-amoníaco metanólico 2N 100:1), para proporcionar el compuesto del título (11,8%) como un aceite espeso.

RMN-^{1}H (δ): 2,30-2,80 (m, 4H), 2,80-3,10 (m, 1H), 3,10-3,50 (m, 7H), 3,90-4,15 (m, 1H), 4,20-5,00 (b, 1H), 6,50-6,80 (m, 4H), 6,90-7,20 (m, 5H), 8,10 (b, 1H).

351

c) 1-(1-Ciclohexancarbonil-2,3-dihidroindol-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 48B en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 6:4, para proporcionar el compuesto del título (53%).

RMN-^{1}H (δ): 1,00-2,05 (m, 10H), 2,10-2,32 (m, 1H), 2,32-2,95 (m, 5H), 2,95-3,45 (m, 7H), 4,40-4,70 (m, 1H), 6,48-6,70 (m, 2H), 6,95-7,30 (m, 7H), 8,15 (b, 1H).

Ejemplo 49

1-(1-Ciclohexancarbonil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

a) 1-(8-Hidroxiquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 49A)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de aminación reductora descrito para el Compuesto 35B, pero usando 2-formil-8-hidroxiquinolina (comercial) en lugar del Compuesto 35A. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc-amoníaco

metanólico 2,5N 1:9:0,2), para proporcionar el Compuesto 49A (74%).

RMN-^{1}H (δ): 2,71-2,93 (m, 4H), 3,23-3,41 (m, 4H), 3,88-4,03 (m, 2H), 6,50-6,63 (m, 2H), 7,0-7,49 (m, 6H), 7,71 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,10-8,45 (s amplio, 1H).

b) 1-(8-Metoxiquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 49B)

A una mezcla de 0,08 g de metóxido de sodio recién preparado en 10 ml de THF anhidro, se agregó 0,50 g de Compuesto 49A, y la solución resultante fue agitada por 0,5 hora a temperatura ambiente. Se agregó 0,19 ml de yodometano y la solución fue agitada a reflujo por 5 horas, enfriada hasta temperatura ambiente, vertida en H_2O y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (Na_2SO_4) y evaporada a sequedad al vacío, para proporcionar el compuesto del título (73%).

RMN-^{1}H (δ): 2,73-2,90 (m, 4H), 3,21-3,38 (m, 4H), 4,00-4,14 (m, 2H), 6,50-6,65 (m, 2H), 7,00-7,14 (m, 4H), 7,35-7,48 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,22-8,34 (s amplio, 1H).

c) 1-(8-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 49C)

El compuesto del título fue sintetizado como se informó en el Ejemplo 1 (etapa e), pero usando el Compuesto 49B

353

en lugar del Compuesto 1C. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 3:7), para proporcionar el compuesto del título (42%).

RMN-^{1}H (δ): 1,50-1,74 (m, 1H), 1,88-2,05 (m, 1H), 2,42-3,05 (m, 8H), 3,21-3,58 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 5,00 (s amplio, 1H), 6,50-6,70 (m, 5H), 7,02-7,19 (m, 3H), 8,18 (s amplio, 1H).

d) 1-(1-Ciclohexancarbonil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 49C en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 7:3, para proporcionar el compuesto del título (57%).

RMN-^{1}H (δ): 0,75-1,99 (m, 15H), 2,12-3,60 (m, 14H), 4,99-5,24 (m, 1H), 6,43-6,61 (m, 2H), 6,39-6,91 (m, 2H), 7,02-7,21 (m, 4H), 8,20 (s amplio, 1H).

Ejemplo 50

1-(1-Ciclohexancarbonil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

a) 2-Metil-6-hidroxiquinolina (Compuesto 50A)

354

Una suspensión de 2-metil-6-metoxiquinolina (1 g) en HBr al 48% (20 ml) fue calentada a reflujo por 8 horas. Enseguida, la mezcla enfriada fue vertida en 100 ml de agua, alcalinizada con NaOH al 32% y extraída con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada a sequedad, dando 0,83 g del compuesto del título que fue usado para la etapa siguiente sin mayor purificación (91%).

RMN-^{1}H (δ): 1,31-2,05 (amplio, 1H), 2,75 (s, 3H), 7,02-7,30 (m, 3H), 7,81-7,98 (m, 2H).

b) 6-ter-Butoxicarboniloxi-2-metil-quinolina (Compuesto 50B)

Una solución del Compuesto 50A (0,83 g) y dimetilaminopiridina (0,64 g) en THF (40 ml) fue enfriada a 0-5°C; luego se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (1,2 g) y la solución fue agitada a temperatura ambiente por 6 horas. Enseguida, el solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 6:4, para proporcionar 0,82 g (63%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 1,55 (s, 9H), 2,78 (s, 3H), 7,22-7,34 (m, 1H), 7,51-7,62 (m, 2H), 7,95-8,07 (m, 2H).

c) 2-Bromometil-6-ter-butoxicarboniloxiquinolina (Compuesto 50C)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 5A, partiendo del Compuesto 50B (0,82 g) en lugar de 6-fluoro-2-metilquinolina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 8:2, para dar 0,57 g del compuesto del título (54%).

RMN-^{1}H (δ): 1,58 (s, 9H), 5,78 (s, 2H), 7,50-7,69 (m, 3H), 8,03-8,19 (m, 2H).

d) 6-ter-Butoxicarboniloxi-2-[4-(4-indolil)-1-piperazinil-metil]-quinolina (Compuesto 50D)

Este compuesto fue obtenido de la misma manera descrita para el Compuesto 1C (procedimiento d), pero usando el Compuesto 50C en lugar de 2-clorometilquinolina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con cloruro de metileno-metanol 95:5, para dar el compuesto del título (37%).

RMN-^{1}H (δ): 1,36-1,71 (m, 9H), 2,71-3,00 (m, 4H), 3,23-3,42 (m, 4H), 3,86-4,02 (m, 2H), 6,49-6,66 (m, 2H), 7,00-7,21 (m, 3H), 7,48-7,71 (m, 3H), 7,98-8,36 (m, 3H).

e) 1-(6-ter-Butoxicarboniloxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 50E)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (procedimiento e), partiendo del Compuesto

356

50D en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con diclorometano-metanol 97:3, para dar el compuesto del título (52%).

RMN-^{1}H (δ): 1,48-1,73 (m, 11H), 1,81-1,98 (m, 1H), 2,42-3,01 (m, 8H), 3,17-3,52 (m, 5H), 6,41-6,53 (m, 3H), 6,65-6,78 (m, 2H), 7,02-7,18 (m, 3H), 8,09-8,24 (amplio, 1H).

f) 1-(1-Ciclohexancarbonil-6-ter-butoxicarboniloxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 50F)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 50E en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 1:1, para dar el compuesto del título (47%).

RMN-^{1}H (δ): 0,81-2,00 (m, 20H), 2,01-2,23 (m, 1H), 2,24-2,82 (m, 9H), 3,07-3,34 (m, 4H), 4,98-5,27 (m, 1H), 6,42-6,61 (m, 2H), 6,92-7,15 (m, 6H), 8,08-8,27 (amplio, 1H).

g) 1-(1-Ciclohexancarbonil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

A una solución enfriada del Compuesto 50F (86 mg) en CH_2Cl_2 (4 ml), se agregó 0,5 ml de HCl 3,6N en éter dietílico y la mezcla resultante fue calentada a reflujo por 5 horas.

357

Luego, el solvente fue removido al vacío, el residuo fue alcalinizado con $NaHCO_3$ y extraído con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y evaporadas a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2-NH_3 2N en MeOH 95:5, para dar el compuesto del título (57%).

RMN-^{1}H (δ): 0,81-1,98 (m, 12H), 1,99-2,20 (m, 1H), 2,22-2,51 (m, 4H), 2,52-2,78 (m, 5H), 3,10-3,31 (m, 4H), 5,05-5,25 (m, 1H), 6,45-6,65 (m, 2H), 6,67-6,75 (m, 2H), 6,92-7,11 (m, 4H), 8,05-8,21 (amplio, 1H).

Ejemplo 51

1-(6-Bromo-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

a) 6-Bromo-2-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-piperazinilmetil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 51A)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 34D, pero usando 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina como material de partida en lugar de 1-(4-indolil)-piperazina.

El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 70:30) para proporcionar el compuesto del título (44,4%) como un aceite espeso.

358

RMN-^{1}H (δ): 1,55 (s, 1H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,30-4,00 (m, 17H), 6,50-6,80 (m, 3H), 6,80-7,00 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 2H).

b) 1-(6-Bromo-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 51A en lugar del Compuesto 1B. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 80:20), para proporcionar el compuesto del título (69%) como un aceite espeso.

RMN-^{1}H (δ): 0,85-2,00 (m, 11H), 2,00-2,80 (m, 8H), 2,80-3,70 (m, 6H), 3,90 (s, 3H), 4,80-5,20 (m, 1H), 6,45-6,65 (m, 2H), 6,70-7,15 (m, 2H), 7,30-7,50 (m, 2H).

Ejemplo 52

1-(1-Ciclohexancarbonil-8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

a) 1-(8-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 52A)

El compuesto del título fue sintetizado como se informó en el Ejemplo 1 (etapa e), pero usando el Compuesto 49A

en lugar del Compuesto 1C. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 1:1) para proporcionar 0,15 g (30%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 1,50-2,05 (m, 3H), 2,41-3,09 (m, 8H), 3,12-3,70 (m, 6H), 6,30-6,82 (m, 4H), 7,02-7,24 (m, 4H), 8,15 (s amplio, 1H).

b) 1-(8-Ciclohexancarboniloxi-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina (Compuesto 52B)

Una solución de 0,14 g del Compuesto 52A, 0,20 ml de cloruro de ciclohexancarbonilo y 0,41 ml de trietilamina en 5 ml de tolueno, fue agitada a reflujo por 0,5 hora y enfriada hasta temperatura ambiente. La mezcla fue extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con NaOH 1N y con H_2O, secada (Na_2SO_4) y evaporada a sequedad al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 6:4) para proporcionar 0,17 g (77%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 0,78-2,05 (m, 24H), 2,05-2,90 (m, 8H), 2,97-3,38 (m, 4H), 4,94-5,07 (m, 1H), 6,45-6,62 (m, 2H), 6,85-7,24 (m, 6H), 8,15 (s amplio, 1H).

c) 1-(1-Ciclohexancarbonil-8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

360

Una mezcla de 0,17 g del Compuesto 52B, 0,075 g de hidróxido de litio monohidrato en 3 ml de THF y 0,2 ml de H_2O fue agitada a temperatura ambiente por 12 horas, diluida con H_2O y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (Na_2SO_4) y evaporada a sequedad al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 6:4) para proporcionar 0,32 g (65%) del compuesto del título.

RMN-^{1}H (δ): 0,80-1,95 (m, 14H), 2,15-2,58 (m, 6H), 2,91-3,48 (m, 6H), 5,38-5,57 (m, 1H), 6,45-6,62 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,02-7,20 (m, 4H), 8,15 (s amplio, 1H).

Ejemplo 53

1-(1-Ciclohexancarbonil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

a) 1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilcarbonil)-piperazina (Compuesto 53A)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1D (etapa g), pero usando el Compuesto 32B en lugar de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico y 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina en lugar de 1-(4-indolil)-piperazina. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 6:4, para dar el compuesto del título (69%).

RMN-^{1}H (δ): 1,60-1,81 (m, 1H), 2,04-2,10 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,66-2,89 (m, 2H), 2,93-3,17 (m, 4H), 3,61-3,98 (m, 7H), 4,02-4,26 (m, 1H), 4,28-4,42 (amplio, 1H), 6,51-6,70 (m, 3H), 6,71-6,94 (m, 3H).

b) 1-(4-Fluoro-2-metoxi)-4-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina (Compuesto 53B)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1B (etapa h), pero usando el Compuesto 53A en lugar del Compuesto 1D. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 7:3, para dar el compuesto del título (86,5%).

RMN-^{1}H (δ): 1,45-1,67 (m, 1H), 1,80-1,97 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,46 (d, 2H), 2,50-2,62 (m, 2H), 2,63-2,91 (m, 4H), 2,99-3,18 (m, 4H), 3,31-3,52 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,71-4,84 (amplio, 1H), 6,41-6,52 (m, 1H), 6,53-6,70 (m, 2H), 6,75-6,94 (m, 3H).

c) 1-(1-Ciclohexancarbonil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 53B en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado

por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 1:1, para dar el compuesto del título (80%).
RMN-^{1}H (δ): 0,81-1,99, (m, 11H), 2,01-2,19 (m, 1H), 2,23-2,81 (m, 12H), 2,84-3,08 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,98-5,17 (m, 1H), 6,49-6,68 (m, 2H), 6,74-7,09 (m, 4H).

Ejemplo 54

1-[1-(3-Cianaminopropionil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il-metil)]-4-(4-indolil)-piperazina

Una mezcla de 0,021 g de cianamida, 0,1 g de K_2CO_3 y 0,75 ml de DMF fue agitada por 1,5 hora a 80°C y enfriada a temperatura ambiente; enseguida se agregó 0,04 g del Compuesto 27A con agitación a 80°C por 6 horas más. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue diluida con agua (7 ml), agitada por 0,5 hora y filtrada, recuperando el sólido precipitado. Éste fue purificado por cromatografía instantánea (EtOAc-solución 2N de NH_3 en metanol 96:4) para dar 0,025g (56%) del compuesto del título.
RMN-^{1}H (δ): 1,25-1,65 (m, 1H), 2,00-2,85 (m, 11H), 2,85-3,65 (m, 6H), 5,10 (b, 1H), 5,70 (b, 1H), 6,40-6,55 (m, 2H), 6,90-7,25 (m, 7H), 8,10 (s, 1H).

Ejemplo 55

1-(5-Cloro-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

363

a) 1-Benzoil-5-cloro-2-ciano-1,2-dihidroquinolina (Compuesto 55A)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 32A, pero partiendo de 5-cloroquinolina (patente WO 01/44247) en lugar de 6-metilquinolina. (67%).
RMN-^{1}H (δ): 6,13-6,22 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,18-7,51 (m, 6H).

b) Ácido 5-cloroquinolina-2-carboxílico (Compuesto 55B)

El Compuesto 55B se obtuvo de la manera descrita para el compuesto 32B, pero usando el Compuesto 55A en lugar del Compuesto 32A. El producto crudo fue usado sin purificación adicional. (63%).
RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz, δ): 6,15-7,01 (s amplio, 1H), 7,60-7,81 (m, 2H), 7,92-8,18 (m, 2H), 8,48 (d, 1H).

c) Ácido 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico (Compuesto 55C)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (etapa e), partiendo del Compuesto 55B en lugar del Compuesto 1D. El producto crudo fue usado sin mayor purificación para dar el compuesto del título (78%).
RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz, δ): 1,87-2,20 (m, 2H), 2,67-2,88 (m, 2H), 3,99-4,18 (m, 1H), 5,12-5,82 (amplio, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H).

364

d) 1-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilcarbonil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina (Compuesto 55D)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1D (etapa g), pero usando el Compuesto 55C en lugar de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 6:4, para dar el compuesto del título (79%).

RMN-^{1}H (δ): 1,59-1,71 (m, 1H), 2,12-2,28 (m, 1H), 2,60-2,82 (m, 1H), 2,92-3,12 (m, 5H), 3,55-3,96 (m, 7H), 4,11-4,23 (m, 1H), 4,61-4,74 (amplio, 1H), 6,50-6,78 (m, 4H), 6,80-7,04 (m, 2H).

e) 1-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina (Compuesto 55E)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1B (etapa h). El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 1:1, para dar el compuesto del título (53%).

RMN-^{1}H (δ): 1,40-1,79 (m, 1H), 1,81-2,09 (m, 1H), 2,24-3,64 (m, 13H), 3,84 (s, 3H), 4,55-4,91 (amplio, 1H), 6,31-6,75 (m, 4H), 6,77-7,04 (m, 2H).

365

f) 1-(1-Ciclohexancarbonil-5-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 55E en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 65:35, para dar el compuesto del título (67%). RMN-^{1}H (δ): 0,76-3,49 (m, 25H), 3,80 (s, 3H), 4,90-5,34 (m, 1H), 6,47-6,63 (m, 2H), 6,80-6,91 (m, 1H), 7,08-7,32 (m, 3H).

Ejemplo 56

1-[5-Cloro-1-(4-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 55E en lugar del Compuesto 1B, usando cloruro de 4-metoxibenzoilo en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo, tolueno en lugar de 1,2-diclorometano y calentando a reflujo por una hora. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 6:4, para dar el compuesto del título (28%).

366

RMN-^{1}H (δ): 1,94-2,12 (m, 1H), 2,13-2,39 (m, 1H), 2,44-3,08 (m, 12H), 3,79, 3,88 (2s, 6H), 4,89-5,08 (amplio, 1H), 6,51-6,66 (m, 3H), 6,72-6,91 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 7,24-7,39 (m, 2H).

Ejemplo 57

1-(7-Cloro-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

a) 2-Bromometil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 57A)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 5A, pero usando 7-cloro-2-metilquinolina en lugar de 6-fluoro-2-metilquinolina. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc, gradiente desde 100:5 a 100:10) para proporcionar el Compuesto 57A (42%) como un sólido blanco.

RMN-^{1}H (δ): 4,70 (s, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

b) 7-Cloro-2-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-piperazinilmetil]-quinolina (Compuesto 57B)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1D (etapa d), pero usando el Compuesto 57A en lugar de 2-clorometilquinolina. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 70:30) para

367

proporcionar el Compuesto 57B (42,3%) como un sólido de color naranja.

RMN-^{1}H (δ): 2,65-2,85 (m, 4H), 2,90-3,20 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,45-6,65 (m, 2H), 6,75-6,95 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,55-7,80 (m, 2H), 8,00-8,20 (m, 2H).

c) 1-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina (Compuesto 57C)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento reportado para el Compuesto 1B (etapa e), partiendo del Compuesto 57B en lugar del Compuesto 1C. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 60:40) para proporcionar el Compuesto 57C (42%) como un aceite de color naranja.

RMN-^{1}H (δ): 1,32-1,65 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 1H), 2,32-2,65 (m, 4H), 2,65-2,95 (m), 6,80-7,00 (m, 2H).

d) 1-(7-Cloro-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 57C en lugar del Compuesto 1B. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea ($CHCl_3$-amoníaco metanólico 2N 100:5)

para proporcionar el compuesto del título (52,1%) como un aceite espeso.

RMN-^{1}H (δ): 0,75-2,20 (m, 12H), 2,20-2,80 (m, 9H), 2,80-3,20 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 4,80-5,20 (m, 1H), 6,50-6,70 (m, 2H), 6,75-6,95 (m, 2H), 7,03-7,25 (m, 2H).

Ejemplo 58

3-Bencil-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina (diastereómero con Rf de TLC superior)

El compuesto del título fue sintetizado usando la metodología descrita en el Ejemplo 35, usando el Intermediario 35B y 3-bencilpiperidina (patente WO 97/23458) en lugar de 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina. Eluyente: EtOAc-MeOH 95:5. Rendimiento: 35%.

RMN-^{1}H (δ): 0,82-3,48 (m, 28H), 4,88-5,32 (m, 1H), 6,85-7,42 (m, 9H).

Ejemplo 59

3-Bencil-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina (diastereómero con Rf de TLC inferior)

El compuesto del título fue aislado como el diastereómero con Rf inferior durante la purificación del Compuesto 58. Eluyente: EtOAc-MeOH 95:5. Rendimiento: 13%.

RMN-^{1}H (δ): 0,82-1,41 (m, 6H), 1,42-2,01 (m, 11H), 2,17-3,01 (m, 9H), 3,23-3,52 (m, 2H), 5,02-5,32 (m, 1H), 6,88-7,42 (m, 9H).

Ejemplo 60

Los compuestos siguientes fueron sintetizados usando la metodología descrita en el Ejemplo 35 pero en una modalidad de síntesis paralela, usando diclorometano en lugar de cloroformo como solvente y usando la cabeza básica apropiada en lugar de 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina. Después de alcalinizar y diluir con CH_2Cl_2, la capa acuosa fue removida por filtración en cartuchos de extracción de fase sólida (SPE). La capa orgánica fue evaporada a sequedad al vacío, y el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea usando técnicas convencionales o técnicas paralelas de cromatografía instantánea (QUAD3® de Biotage) (eluyente mostrado):

Ejemplo 60A

1-(4-Cloro-2-*i*-propoxifenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-(4-cloro-2-*i*-propoxifenil)-piperazina (Martin, G.E. et al., *J. Med. Chem.* 32, 1052-1056, (1989)).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 7:3. Rendimiento: 72,7%.

RMN-^{1}H (δ): 0,85-3,52 (m, 31H), 4,41-4,69 (m, 1H), 5,05-5,23 (m, 1H), 6,80-6,95 (m, 3H), 7,05-7,15 (m, 4H).

Ejemplo 60A1

1-(5-Cloro-2-fluorofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-(5-cloro-2-fluorofenil)-piperazina (patente WO 01/05765).

Cromatografía instantánea, eluyente: éter de petróleo-EtOAc 8:2. Rendimiento: 50%.

RMN-^{1}H (δ): 0,79-1,99 (m, 11H), 2,01-2,18 (m, 1H), 2,20-2,81 (m, 9H), 2,91-3,18 (m, 4H), 4,98-5,21 (m, 1H), 6,77-7,01 (m, 3H), 7,02-7,25 (m, 4H).

Ejemplo 60A2

1-[4-(2,1,3-Benzotiadiazolil)]-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-[4-(2,1,3-benzotiadiazolil)]-piperazina (patente norteamericana US 4.831.031).

Cromatografía instantánea, eluyente: éter de petróleo-EtOAc 1:1. Rendimiento: 55%.

RMN-^{1}H (δ): 0,75-1,88 (m, 11H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,25-3,01 (m, 9H), 3,31-3,82 (m, 4H), 5,00-5,37 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,09-7,32 (m, 4H), 7,44-7,64 (m, 2H).

371

Ejemplo 60A3

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-etoxi-4-fluorofenil)-piperazina

A partir de 1-(2-etoxi-4-fluorofenil)-piperazina.

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 6:4. Rendimiento: 44,8%.

RMN-^{1}H (δ): 0,85-1,87 (m, 13H), 1,88-2,21 (m, 2H), 2,22-2,81 (m, 8H), 2,82-3,21 (m, 4H), 4,08 (q, 2H), 4,95-5,23 (m, 1H), 6,48-6,61 (m, 3H), 6,73-6,91 (m, 1H), 7,03-7,30 (m, 4H).

Ejemplo 60A4

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metoxi-4-hidroxifenil)-piperazina

A partir de 1-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-piperazina.

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 6:4. Rendimiento: 58%.

RMN-^{1}H (δ): 0,85-1,87 (m, 13H), 1,88-2,21 (m, 2H), 2,22-2,81 (m, 8H), 2,82-3,21 (m, 4H), 4,08 (q, 2H), 4,95-5,23 (m, 1H), 6,48-6,61 (m, 3H), 6,73-6,91 (m, 1H), 7,03-7,30 (m, 4H).

Ejemplo 60A5

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(7-metoxi-4-indolil)-piperazina

A partir de 1-(7-metoxi-4-indolil)-piperazina.

372

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc-amoníaco metanólico 2N 8:2:0,3.

RMN-^{1}H (δ): 0,80-2,80 (m, 21H), 3,00-3,20 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 5,10 (b, 1H), 6,40-6,55 (m, 3H), 7,00-7,30 (m, 5H), 8,45 (b, 1H).

La piperazina inicial fue obtenida como sigue:

a) 4-Amino-7-metoxiindol (Compuesto 60A5-A)

Una mezcla de 0,06 g de 4-nitro-7-metoxiindol (N. Rouè et al, *Heterocycles* 43, 263-267), 0,003 g de Pd al 10%-C y 8 ml de EtOH, fue hidrogenada en un aparato Parr a 30 p.s.i. (206.910 Pascal). El catalizador fue filtrado y la solución fue evaporada a sequedad al vacío, proporcionando el compuesto del título (0,04 g, 80%) que fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

RMN-^{1}H (δ): 1,65-3,70 (b, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,30 (d, 1H), 6,40-6,55 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 8,35 (b, 1H).

b) 1-(7-Metoxi-4-indolil)-piperazina (Compuesto 60A5-B)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 35A13-B, partiendo del Compuesto 60A5-A en lugar del Compuesto 35A13-A. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2-amoníaco metanólico 2N 90:10, para dar el compuesto del título (23%).

RMN-^{1}H (δ): 2,65-3,60 (m, 9H), 3,90 (s, 3H), 6,40-6,60 (m, 3H), 7,15 (dd, 1H), 8,40 (b, 1H).

Ejemplo 60A6

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-pirazinil)-piperazina

A partir de 1-(2-pirazinil)-piperazina (comercial)

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 7:3. Rendimiento: 44%.

RMN-^{1}H (δ): 0,80-2,11 (m, 12H), 2,12-3,21 (m, 9H), 3,22-3,76 (m, 9H), 5,05-5,31 (m, 1H), 7,03-7,30 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 8,32 (dd, 2H).

Ejemplo 60A7

1-(2-Ciano-4-nitrofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-(2-ciano-4-nitrofenil)-piperazina (CA vol. 97, 1982, 109953s)

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 1:1. Rendimiento: 64%.

RMN-^{1}H (δ): 0,75-2,01 (m, 11H), 2,11-2,89 (m, 10H), 3,40-3,59 (m, 4H), 5,01-5,21 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,03-7,27 (m, 4H), 8,24 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H).

Ejemplo 60A8

374

1-[4-(2,1,3-Benzoxadiazolil)]-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-[4-(2,1,3-benzoxadiazolil)]-piperazina (patente europea EP 0.189.612).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 1:1. Rendimiento: 86%.

^{1}H RMN (δ): 0,81-2,01 (m, 11H), 2,04-2,21 (m, 1H), 2,25-2,87 (m, 9H), 3,41-3,66 (m, 4H), 4,98-5,28 (m, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,98-7,48 (m, 6H).

Ejemplo 60A9

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-piperazina

A partir de 1-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-piperazina (patente europea EP 0.156.443) CA:104, P129918a.

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 6:4. Rendimiento: 86%.

RMN-^{1}H (δ): 0,84-2,21 (m, 12H), 2,28-2,87 (m, 9H), 3,92-3,26 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 4,99-3,31 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,04-7,35 (m, 6H).

Ejemplo 60A10

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)]-piperazina

A partir de 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-piperazina.

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 1:1. Rendimiento: 45%.

RMN-^{1}H (δ): 0,81-2,17 (m, 16H), 2,20-2,92 (m, 15H), 3,65-4,92 (m, 1H), 4,89-5,21 (m, 1H), 7,02-7,28 (m, 7H), 7,57-7,77 (m, 1H).

Ejemplo 60A11

1-(7-Cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazina (comercial).

Cromatografía instantánea: CH_2Cl_2-EtOAc 7:3. Rendimiento: 45%.

RMN-^{1}H (δ): 0,74-2,21 (m, 12H), 2,25-2,88 (m, 8H), 2,90-3,21 (m, 4H), 4,18-4,89 (m, 4H), 4,96-5,38 (m, 1H), 6,43-6,69 (m, 2H), 7,04-7,32 (m, 5H).

Ejemplo 60A12

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-piridil)-piperazina

A partir de 1-(4-piridil)-piperazina (Regneir et al. *Arzneim. Forsch.* 24, 12, 1974).

Cromatografía instantánea: CH_2Cl_2-MeOH 9:1. Rendimiento: 79%.

376

RMN-^{1}H (δ): 0,71-2,02 (m, 11H), 2,04-2,81 (m, 10H), 3,35-3,61 (m, 4H), 5,02-5,21 (m, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,97-7,31 (m, 4H), 8,17 (d, 2H).

Ejemplo 60A13

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[4-(6,7-dimetoxiquinazolinil)]-piperazina

A partir de 1-[4-(6,7-dimetoxiquinazolinil)]-piperazina (CA 70 68419 (1969)).

Cromatografía instantánea: EtOAc-MeOH 98:2. Rendimiento: 81%.

RMN-^{1}H (δ): 0,75-1,89 (m, 11H), 1,91-2,12 (m, 1H), 2,19-3,17 (m, 9H), 3,79-4,24 (m, 10H), 7,07 (s, 1H), 7,14-7,39 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

Ejemplo 61

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

a) 1-Ciclohexancarbonil-2-metoxicarbonil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 61A)

En una solución de 1-ciclohexancarbonil-2-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2,6 g) en anhídrido acético (3,7 ml), se dejó caer una solución de HNO_3 al 37% (0,94 ml) y Ac_2O. La mezcla resultante fue agitada a 60°C por 4

3.77

horas. Enseguida, la solución fue vertida en 200 ml de agua y extraída con acetato de etilo (2 x 60 ml). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 7:3, para dar 1,8 g del compuesto del título (60%).

RMN-^{1}H (δ): 0,89-2,10 (m, 11H), 2,49-2,89 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 5,01-5,18 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 8,03-8,22 (m, 2H).

b) 2-Hidroximetil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 61B)

A una solución de 0,8 g del Compuesto 61A en 15 ml de THF anhidro con agitación a 0-5°C, se agregó 1,2 ml de $LiBH_4$ 2M en THF; luego, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 6 horas. Enseguida, la reacción fue diluida con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), extraída con EtOAc (2 x 50 ml), secada sobre sulfato de sodio y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2-MeOH 95:5, para proporcionar 0,3 g del compuesto del título (62%).

RMN-^{1}H (δ): 1,48-1,81 (m, 1H), 1,92-2,11 (m, 1H), 2,74-2,94 (m, 2H), 3,45-3,61 (m, 2H), 3,65-3,85 (m, 1H), 4,94-5,41 (s amplio, 1H), 6,48 (dd, 1H), 7,81-8,01 (m, 2H).

378

c) 2-Bromometil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 61C)

Una solución del Compuesto 61B (0,3 g), trifenilfosfina (0,42 g) y CBr_4 (0,86g) en CH_2Cl_2 (40 ml), fue agitada a temperatura ambiente por 12 horas. Luego, el solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2-MeOH 95:5, para dar 0,24 g del compuesto del título (60%).

RMN-^{1}H (δ): 1,65-1,83 (m, 1H), 1,99-2,19 (m, 1H), 2,74-2,94 (m, 2H), 3,18-3,42 (m, 2H), 3,55-3,74 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H), 7,83-8,02 (m, 2H).

d) 1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-piperazina (Compuesto 61D)

Una mezcla de Compuesto 61C (110 mg), 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina (85 mg) y K_2CO_3, fue calentada por 30 minutos a 200°C. Enseguida, la reacción fue diluida con H_2O (10 ml) y extraída con EtOAc (2 x 20 ml).

Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y evaporadas a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 1:1, para proporcionar 60 mg del compuesto del título (38%).

RMN-^{1}H (δ): 1,41-1,71 (m, 1H), 1,91-2,09 (m, 1H), 2,32-3,31 (m, 12H), 3,51-3,73 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,52-5,95 (amplio, 1H),

379

6,41-6,51 (m, 1H), 6,52-6,68 (m, 2H), 6,83-6,95 (m, 1H), 7,82-7,95 (m, 2H).

e) 1-(1-Ciclohexancarbonil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 61D en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 1:1, para dar el compuesto del título (47%).
RMN-^{1}H (δ): 0,70-3,12 (m, 23H), 3,13-3,41 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,82-5,03 (m, 1H), 6,42-6,71 (m, 1H), 6,72-6,98 (m, 2H), 7,29-7,41 (m, 1H), 8,03-8,21 (m, 2H).

Ejemplo 62

Los compuestos siguientes fueron sintetizados usando la metodología descrita en el Ejemplo 35 pero en una modalidad de síntesis paralela, usando diclorometano en lugar de cloroformo como solvente y usando la cabeza básica apropiada en lugar de 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina. Después de alcalinizar y diluir con CH_2Cl_2, la capa acuosa fue removida por filtración en cartuchos de extracción de fase sólida (SPE). La capa orgánica fue evaporada a sequedad al vacío, y el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea

380

usando técnicas convencionales o técnicas paralelas de cromatografía instantánea (QUAD3® de Biotage) (eluyente mostrado):

Ejemplo 62A

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-etil-4-indolil)-piperazina

A partir de 1-(1-etil-4-indolil)-piperazina.

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 8:2.

RMN-^{1}H (δ): 0,80-1,88 (m, 14H), 1,89-2,11 (m, 1H), 2,21-2,95 (m, 9H), 2,96-3,42 (m, 4H), 4,11 (q, 2H), 4,99-5,30 (m, 1H), 6,35-6,61 (m, 2H), 6,95-7,32 (m, 7H).

La piperazina inicial fue obtenida como sigue:

a) 1-ter-Butoxicarbonil-4-(1-etil-4-indolil)-piperazina (Compuesto 62A-A)

El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 35A25-A, usando bromuro de etilo en lugar cloruro de acetilo.

b) 1-(1-Etil-4-indolil)-piperazina (Compuesto 62A-B)

El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 35A25-B, usando el Compuesto 62A-A en lugar del Compuesto 35A25-B.

RMN-^{1}H (δ): 1,42 (t, 3H), 3,12-3,33 (m, 8H), 4,15 (q, 2H), 4,99-5,30 (m, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,99-7,20 (m, 3H).

Ejemplo 62A1

1-(2-Bromo-5-metoxibencil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-(2-bromo-5-metoxibencil)-piperazina (patente canadiense CA 2.188.484).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 7:3. Rendimiento: 63%.

RMN-^{1}H (δ): 0,78-1,99 (m, 11H), 2,00-2,21 (m, 1H), 2,22-2,95 (m, 13H), 3,45-3,62 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,92-5,21 (m, 1H), 6,61-6,75 (m, 1H), 6,98-7,24 (m, 5H), 7,31-7,48 (m, 1H).

Ejemplo 62A2

1-(4-Cloro-2-metoxifenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-(4-cloro-2-metoxifenil)-piperazina (patente norteamericana US 5.859.014).

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 8:2. Rendimiento: 65%.

RMN-^{1}H (δ): 0,79-3,42 (m, 25H), 3,87 (s, 3H), 4,88-5,38 (m,1H), 6,71-6,97 (m, 3H), 7,04-7,31 (m, 4H).

382

Ejemplo 62A3

1-(4-Cloro-2-etoxifenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

A partir de 1-(4-cloro-2-etoxifenil)-piperazina.

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 8:2. Rendimiento: 58%.

RMN-^{1}H (δ): 0,79-1,18 (m, 11H), 1,19-2,20 (m, 1H), 2,22-2,84 (m, 9H), 2,88-3,24 (m, 4H), 4,05 (q, 2H), 4,98-5,28 (m, 1H), 6,69-6,90 (m, 3H), 7,08-7,38 (m, 4H).

Ejemplo 62A4

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-*i*-propoxifenil)-piperazina (patente EP 102.985).

A partir de 1-(4-fluoro-2-*i*-propoxifenil)-piperazina

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 8:2. Rendimiento: 58%.

RMN-^{1}H (δ): 0,78-1,92 (m, 16H), 1,93-2,17 (m, 2H), 2,18-2,76 (m, 9H), 2,77-3,34 (m, 4H), 4,48-4,62 (m, 1H), 5,03-5,28 (m, 1H), 6,49-6,63 (m, 2H), 6,78-6,84 (m, 1H), 7,05-7,30 (m, 4H).

Ejemplo 62A5

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(7-metil-4-indolil)-piperazina

A partir de 1-(7-metil-4-indolil)-piperazina.

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 7:3. Rendimiento: 54%.

RMN-^{1}H (δ): 0,81-1,82 (m, 11H), 1,83-2,04 (m, 1H), 2,34-2,99 (m, 12H), 3,00-3,42 (m, 4H), 5,01-5,31 (m, 1H), 6,41-6,61 (m, 2H), 6,83-7,93 (m, 1H), 7,05-7,34 (m, 5H), 8,06-8,27 (amplio, 1H).

La piperazina inicial fue obtenida como sigue:

a) 4-Amino-7-metilindol (Compuesto 62A5-A)

El compuesto del título fue sintetizado usando la metodología descrita en el Ejemplo 35A1, usando 7-metil-4-nitroindol (J. Bergman et al, *Tetrahedron* 46, 6085-6112 (1990)) en lugar de 2-metil-4-nitroindol. Rendimiento: 91%.

RMN-^{1}H (δ): 2,46 (s, 3H), 3,69-4,02 (amplio, 2H), 6,25 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,14 (dd 1H), 8,01-8,13 (amplio, 1H).

b) 1-(7-Metil-4-indolil)-piperazina (Compuesto 62A5-B)

El compuesto del título fue sintetizado usando la metodología descrita en el Ejemplo 35A1 (etapa b), usando el Compuesto 62A5-A en lugar del Compuesto 35A1-A. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2-amoníaco metanólico 2N 9:1 para dar el compuesto del título (60%).

RMN-^{1}H (δ): 2,47 (s, 3H), 2,99-3,35 (m, 9H), 6,45-6,52 (m 2H), 6,87 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 8,03-8,18 (amplio, 1H).

Ejemplo 62A6

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metoxi-fenoxi)-piperidina

A partir de 4-(2-metoxifenoxi)-piperidina.

Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 6:4. Rendimiento: 48%.

RMN-^{1}H (δ): 0,75-3,43 (m, 25H), 3,81 (s, 3H), 4,08-4,32 (m, 1H), 5,06-5,22 (m, 1H), 6,81-7,00 (m, 4H), 7,11-7,28 (m, 4H).

Ejemplo 63

1-[6-(5-Acetil-2-tienil)-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del Ejemplo 47, pero partiendo del compuesto del Ejemplo 51 en lugar del compuesto del Ejemplo 34 y usando ácido 5-acetiltiofen-2-borónico en lugar de ácido fenilborónico. Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 3:7. Rendimiento: 48%.

RMN-^{1}H (δ): 0,70-2,25 (m, 12H), 2,55 (s,3H), 2,25-3,20 (m, 13H), 3,80 (s, 3H), 4,85-5,40 (m, 1H), 6,50-6,70 (m, 2H), 6,80-

6,95 (m, 1H), 7,05-7,40 (m, 2H), 7,40-7,60 (m, 2H), 7,68 (d,1H).

Ejemplo 64

1-[1-Ciclohexancarbonil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del Ejemplo 47, pero partiendo del compuesto del Ejemplo 51 en lugar del compuesto del Ejemplo 34 y usando ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico en lugar de ácido fenilborónico. Rendimiento: 48%.
RMN-^{1}H (δ): 0,70-2,25 (m, 12H), 2,30 y 2,43 (2s, 6H), 2,25-3,20 (m, 13H), 3,80 (s, 3H), 4,80-5,40 (m, 1H), 6,50-6,70 (m, 2H), 6,75-6,95 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 3H).

Ejemplo 65

1-(1-Ciclohexancarbonil-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

a) 1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilcarbonil)-piperazina (Compuesto 65A)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1D (etapa g), pero usando ácido 7-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico

(patente norteamericana US 4.461.896) en lugar de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico y 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina en lugar de 1-(4-indolil)-piperazina. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2-EtOAc 8:2, para dar el compuesto del título (72%).

RMN-^{1}H (δ): 1,60-1,85 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,60-3,40 (m, 7H), 3,65-4,05 (m, 7H), 4,20-4,35 (m, 1H), 6,50-6,75 (m, 4H), 6,80-7,20 (m, 2H).

b) 1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina (Compuesto 65B)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1B (etapa h), pero usando el Compuesto 65A. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 5:5 para dar el compuesto del título (81%).

RMN-^{1}H (δ): 1,40-1,75 (m, 1H), 1,75-2,00 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,35-3,80 (m, 13H), 3,85 (s, 3H), 4,60 (b, 1H), 6,30-6,50 (m, 2H), 6,50-6,70 (m, 2H), 6,80-6,95 (m, 2H).

c) 1-(1-Ciclohexancarbonil-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

387

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 65B en lugar del Compuesto 1B. Rendimiento: 100%.

RMN-^{1}H (δ): 0,80-3,30 (m, 28H), 3,80 (s, 3H), 5,08 (b, 1H), 6,50-6,65 (m, 2H), 6,75-7,15 (m, 4H).

Ejemplo 66

1-(1-Ciclohexancarbonil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

a) *cis*-1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(4-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilcarbonil)-piperazina (Compuesto 66A)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1D (etapa g), pero usando ácido cis-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico (obtenido por hidrólisis con NaOH acuoso en MeOH a partir del metil éster correspondiente (patente norteamericana US 5.616.586)) en lugar de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico y 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina en lugar de 1-(4-indolil)-piperazina. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 1:1, para dar el compuesto del título (72%).

RMN-^{1}H (δ): 1,30-2,00 (m, 4H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,90-4,50 (m, 14H), 6,55-7,25 (m, 7H).

388

b) cis-1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(4-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina (Compuesto 66B)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1B (etapa h), pero usando el Compuesto 66A. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 6:4, para dar el compuesto del título (77%).

RMN-^{1}H (δ): 1,20-2,00 (m, 5H), 2,30-3,75 (m, 12H), 3,85 (s, 3H), 4,60 (b, 1H), 6,45-6,70 (m, 4H), 6,85-7,00 (m, 2H), 7,10 (d, 1H).

c) cis-1-(1-Ciclohexancarbonil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 66B en lugar del Compuesto 1B. Rendimiento: 100%.

RMN-^{1}H (δ): 0,80-3,30 (m, 27H), 3,80 (s, 3H), 5,10 (b, 1H), 6,50-6,65 (m, 2H), 6,75-6,90 (m, 1H), 7,00-7,35 (m, 4H).

Ejemplo 67

1-(1-Ciclohexancarbonil-8-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

a) 2,8-Dimetilquinolina (Compuesto 67A)

El compuesto del título fue preparado como se informó para el Compuesto 25A, pero usando 2-metilanilina en lugar de 4-trifluorometilanilina. Cromatografía instantánea: éter de petróleo-EtOAc 92:8. Rendimiento: 38%.

b) 8-Metil-2-formilquinolina (Compuesto 67B)

Una suspensión de SeO_2 (6,66 g) y de Compuesto 67A (3,87 g) en EtOH (40 ml) fue calentada a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente. El sólido precipitado fue filtrado, el solvente fue evaporado al vacío y el producto crudo fue recogido con HCl 2N (50 ml) y THF (200 ml) y se agitó por una hora. Enseguida, la mezcla fue diluida con agua, alcalinizada con $NaHCO_3$ y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y evaporada a sequedad, proporcionando el compuesto del título que fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación. Rendimiento: 48%.

c) 1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(8-metilquinolin-2-ilmetil)-piperazina (Compuesto 67C)

El compuesto del título fue sintetizado usando la misma metodología descrita en el Ejemplo 35A, usando el Compuesto 67B en lugar del Compuesto 35A-B y 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 7:3. Rendimiento: 62%.

390

d) 1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(8-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-piperazina (Compuesto 67D)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (procedimiento e), partiendo del Compuesto 67C en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 7:3, para dar el compuesto del título (54%).

e) 1-(1-Ciclohexancarbonil-8-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 67D en lugar del Compuesto 1B y agitando a reflujo en tolueno. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 6:4, para dar el compuesto del título (80%).

Ejemplo 68A

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-pirrolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil]-piperazina

A una suspensión de ácido 2-pirrolcarboxílico (0,109g) en CH_2Cl_2 (1 ml), se agregó mediante una jeringa 2 ml de una solución 2,5M cloruro de oxalilo en CH_2Cl_2, seguido

391

después de 30 minutos por 0,020 ml de DMF. Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, la solución fue evaporada (t = 40°C; p = 77.000 Pascal). Para asegurarse de la remoción completa del cloruro de oxalilo, el procedimiento de evaporación se repitió dos veces después de haber agregado CH_2Cl_2. El residuo fue disuelto en 1,85 ml de CH_2Cl_2 y agregado a una suspensión de Compuesto 1B (0,084 g) y 4 eq. de DIPEA soportado en polímero. Después de 18 horas de agitación, la mezcla fue filtrada para retirar el DIPEA soportado en polímero y la solución así obtenida fue filtrada en una resina de intercambio catiónico (Mega Bond Elut®, Bonded Phase SCX), lavando con una solución de NH_3 en MeOH (aproximadamente de 3%) y evaporando la fracción eluida deseada. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2-MeOH 99,5:0,5 a 90:10, para dar el compuesto del título.

$[M+H]^+$ = 440,3

RMN-^{1}H (DMSO, 400 MHz, δ): 1,60-1,75 (m, 1H), 2,15-2,34 (m, 2H), 2,40-2,78 (m, 7H), 3,02-3,17 (m, 4H), 4,85-4,96 (m, 1H), 5,65-5,73 (m, 1H), 5,88-5,94 (amplio, 1H), 6,31-6,38 (amplio, 1H), 6,40-6,45 (m, 1H), 6,81-6,86 (amplio, 1H), 6,90-7,15 (m, 5H),7,19-7,24 (amplio, 1H), 7,25-7,31 (amplio, 1H), 10,92-11,03 (amplio, 1H), 11,73 (amplio, 1H).

Los compuestos siguientes fueron sintetizados de manera similar, usando el ácido carboxílico apropiado en lugar

de ácido 2-pirrolcarboxílico. Cuando fue necesario, después de la filtración en la resina se efectuó una nueva purificación por cromatografía instantánea (eluyente: CH_2Cl_2-MeOH, gradiente desde 99,5:0,5 a 90:10). Los espectros de RMN fueron registrados a 400 MHz en DMSO.

Ejemplo 68A1

1-[1-(4-Dimetilaminobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il-metil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 494,3

RMN-^{1}H (δ): 1,73-1,85 (m, 1H), 2,15-2,34 (m, 2H), 2,45-2,82 (m, 7H), 2,88 (m, 6H), 3,00-3,17 (m, 4H), 4,73-4,85 (m, 1H), 6,31-6,38 (amplio, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,52 (d, 2H), 6,57-6,63 (m, 1H), 6,85-7,03 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 7,15-7,23 (amplio, 2H), 10,92-11,03 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A2

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 465,3

Ejemplo 68A3

1-[1-(4-Cianobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 476,2

393

RMN-^{1}H (δ): 1,63-1,75 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 1H), 2,45-2,82 (m, 7H), 2,88 (m, 6H), 3,00-3,17 (m, 4H), 4,73-4,85 (m, 1H), 6,31-6,38 (amplio, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,52 (d, 2H), 6,57-6,63 (m, 1H), 6,85-7,03 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 7,15-7,23 (amplio, 2H), 10,92-11,03 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A4

1-[1-(2-Clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 485,3

RMN-^{1}H (δ): 1,51-1,70 (m, 1H), 2,20-2,83 (m, 9H), 2,92-3,16 (m, 4H), 5,04-5,16 (m, 1H), 6,26-6,44 (m, 2H), 6,71-7,60 (m, 11H), 10,92-11,03 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A5

1-[1-(4-Clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 485,3

RMN-^{1}H (δ): 1,61-1,77 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 1H), 2,29-2,81 (m, 8H), 2,97-3,17, (m, 4H), 4,71-4,88 (m, 1H), 6,31-6,35 (m, 1H), 6,37-6,47 (m, 1H), 6,56-6,69 (m, 1H), 6,86-7,08 (m, 4H), 7,15-7,31 (m, 4H), 7,33-7,38 (m, 2H), 10,94-11,01 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A6

394

1-[1-(3-Clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 485,3

RMN-^{1}H (δ): 1,65-1,76 (m, 1H), 2,17-2,30 (m, 1H), 2,32-2,84 (m, 8H), 3,01-3,16 (m, 4H), 4,74-4,81 (m, 1H), 6,56-6,41 (m, 2H), 6,67-6,78 (m, 1H), 6,86-7,09 (m, 4H), 7,16-7,35 (m, 4H), 7,39-7,49 (m, 2H), 10,95-11,04 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A7

1-[1-(5-Benzo[1,3]dioxolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 495,3

RMN-^{1}H (δ): 1,66-1,82 (m, 1H), 2,16-2,86 (m, 9H), 3,01-3,19 (m, 4H), 4,72-4,88 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 6,31-6,49 (m, 2H), 6,66-6,84 (m, 4H), 6,92-7,12 (m, 4H), 7,18-7,32 (m, 2H), 10,94-11,02 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A8

1-(1-Ciclopropilcarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 415,3

RMN-^{1}H (δ): 0,76-1,05 (m, 4H),1,45-1,63 (m, 1H), 1,77-1,88 (m, 1H), 2,11-2,20 (m, 1H), 2,24-2,79 (m, 8H), 2,97-1,13 (m, 4H), 4,79-4,96 (m, 1H), 6,31-6,49 (m, 2H), 6,86-7,40 (m, 7H), 10,91-11,03 (amplio, 1H).

395.

Ejemplo 68A9

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-metilpropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 417,3

RMN-^{1}H (δ): 1,14 (d, 6H), 1,37-1,56 (m, 1H), 1,2,07-2,17 (m, 1H), 2,24-2,71 (m, 8H), 2,96-3,15 (m, 5H), 4,84-4,98 (m, 1H), 6,32-6,44 (m, 2H), 6,91-7,06 (m, 2H), 7,12-7,32 (m, 5H), 0,91-11,03 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A10

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-metoxiacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 419,3

RMN-^{1}H (δ): 1,46-1,64 (m, 1H), 2,11-2,73 (m, 9H), 2,99-3,10 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,72-4,88 (m, 1H), 6,29-6,44 (m, 2H), 6,90-7,11 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 4H), 7,31-7,44 (m, 1H), 10,92-11,03 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A11

1-(2-Ciclopropilacetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)piperazina

$[M+H]^+$ = 429,3

RMN-^{1}H (δ): 0,21-0,04 (m, 1H), 0,03-0,11 (m, 1H), 0,25-0,45 (m, 2H), 0,84-0,95 (m, 1H), 1,41-1,58 (m, 1H), 2,06-2,35 (m, 4H), 2,42-2,70 (m, 7H), 3,00-3,14 (m, 4H), 4,81-5,02 (m, 1H), 6,31-

396

6,49 (m, 2H), 6,88-7,02 (m, 2H), 7,11-7,34 (m, 5H), 10,91-11,00 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A12

1-(4-Indolil)-4-[1-(3-metilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]piperazina

$[M+H]^+$ = 431,3

RMN-^{1}H (δ): 0,9 (s, 6H), 1,45-1,63 (m, 1H), 1,85-2,48 (m, 8H), 2,55-3,75 (m, 4H), 2,98-3,15 (m, 4H), 4,85-5,04 (m, 1H), 6,31-6,50 (m, 2H), 6,90-7,35 (m, 7H), 10,91-11,03 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A13

1-(2-Furoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 441,3

RMN-^{1}H (δ): 1,66-1,82 (m, 1H), 2,20-2,33 (m, 2H), 2,51-2,80 (m, 7H), 2,90-3,15 (m, 4H), 4,75-4,88 (m, 1H), 6,23-6,61 (m, 4H), 6,81-7,15 (m, 5H), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,60-6,70 (m, 1H), 10,94-11,02 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A14

1-(4-Indolil)-4-[1-(5-isoxazolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 442,2

397

RMN-^{1}H (δ): 1,54-1,73 (m, 1H), 2,25-2,51 (m, 2H), 2,68-2,81 (m, 7H), 3,12-3,31 (m, 4H), 4,80-5,05 (m, 1H), 6,35-6,61 (m, 3H), 6,80-7,31 (m, 8H), 10,96-11,04 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A15

1-(4-Indolil)-4-[1-(3-tetrahidrofurilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 445,3

Ejemplo 68A16

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-tetrahidrofurilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 445,3

RMN-^{1}H (δ): 1,34-2,41 (m, 9H), 2,51-2,70 (m, 5H), 2,98-3,15 (m, 4H), 3,61-3,82 (m, 2H), 4,53-4,82 (m, 2H), 6,28-6,48 (m, 2H), 6,81-7,03 (m, 2H), 7,11-7,32 (m, 5H), 10,95-11,03 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A17

1-[1-(3,3-Dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 445,4

RMN-^{1}H (δ): 0,85 (s, 9H), 1,39-1,52 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,20-2,31 (m, 3H), 2,35-2,48 (m, 2H), 2,51-2,63 (m, 5H), 2,98-3,12 (m, 4H), 4,81-4,97 (m, 1H), 6,28-6,39 (m, 2H), 6,83-7,03 (m, 2H), 7,07-7,31 (m, 5H), 10,89-11,01 (amplio, 1H).

398

Ejemplo 68A18

1-[1-(2-Acetoxiacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 447,3

RMN-^{1}H (δ): 1,41-1,54 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,20-2,45 (m, 3H), 2,48-2,52 (m, 1H), 2,55-2,69 (m, 5H), 3,01-3,17 (m, 4H), 4,68-4,85 (m, 1H), 4,98-5,03 (m, 2H), 6,26-6,45 (m, 2H), 6,85-7,01 (m, 2H), 7,04-7,46 (m, 5H), 10,91-11,03 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A19

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-tienilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 457,2

RMN-^{1}H (δ): 1,56-1,75 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,27-2,48 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,60-2,77 (m, 6H), 3,02-3,19 (m, 4H), 4,81-4,94 (m, 1H), 6,26-6,48 (m, 2H), 6,81-7,11 (m, 6H), 7,12-7,38 (m, 3H), 7,61-7,70 (m, 1H), 10,98-11,05 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A20

1-(4-Indolil)-4-[1-(3-tienilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 457,2

RMN-^{1}H (δ): 1,58-1,76 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,26-2,47 (m, 1H), 2,52-2,68 (m, 4H), 2,70-2,78 (m, 3H), 3,05-3,21 (m, 4H), 4,76-4,82 (m, 1H), 6,30-6,48 (m, 2H), 6,68-6,81 (m, 2H), 6,84-

399

7,12 (m, 4H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 10,95-11,00 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A21

1-[1-(2-Ciclohexilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 471,3

Ejemplo 68A22

1-(4-Indolil)-4-[1-(3-trifluorometilbenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 519,3

RMN-^{1}H (δ): 1,68-1,78 (m, 1H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,60-2,82 (m, 8H), 3,02-3,17 (m, 4H), 4,75-4,80 (m, 1H), 6,25-6,48 (m, 2H), 6,78-7,16 (m, 3H), 7,19-7,27 (m, 2H), 7,48-7,68 (m, 3H), 7,70-7,77 (m, 2H), 8,16-8,24 (m, 1H), 10,93-11,02 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A23

1-(4-Indolil)-4-[1-(4-trifluorometilbenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 519,3

RMN-^{1}H (δ): 1,60-1,78 (m, 1H), 2,18-2,35 (m, 1H), 2,40-2,51 (m, 1H), 2,61-2,71 (m, 4H), 2,76-2,81 (m, 3H), 3,03-3,17 (m, 4H), 4,77-4,91 (m, 1H), 6,26-6,50 (m, 2H), 6,87-7,13 (m, 5H), 7,18-

400

7,26 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,65-7,73 (m, 2H), 10,95-11,02 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A24

1-(4-Indolil)-4-[1-(3-fenilpropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 479,3

RMN-^{1}H (δ): 1,35-1,53 (m, 1H), 2,05-2,37 (m, 4H), 2,51-2,69 (m, 5H), 2,71-2,90 (m, 4H), 2,93-3,15 (m, 4H), 4,73-4,97, (m, 1H), 6,31-6,48 (m, 2H), 6,90-7,35 (m, 12H), 10,90-11,00 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A25

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]piperazina

$[M+H]^+$= 481,2

Ejemplo 68A26

1-(4-Indolil)-4-[1-(4-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$=481,2

RMN-^{1}H (δ): 1,68-1,87 (m, 1H), 2,17-2,25 (m, 1H), 2,27-2,41 (m, 1H), 2,53-2,69 (m, 4H), 2,71-2,77 (m, 3H), 3,04-3,14 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 4,75-4,85 (m, 1H), 6,28-6,49 (m, 2H), 6,58-6,76

401

(m, 1H), 6,77-6,80 (m, 2H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 4H), 10,98-11,05 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A27

1-[1-(4-Fluorofenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$=483,3

RMN-^{1}H (δ): 1,35-1,51 (m, 1H), 2,07-2,39 (m, 3H), 2,52-2,69 (m, 4H), 2,98-3,17 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,59-3,83 (m, 2H), 4,79-4,93 (m, 1H), 6,27-6,43 (m, 2H), 6,87-7,36 (m, 11H), 10,93-11,01 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A28

1-[1-(2,6-Difluorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 487,2

RMN-^{1}H (δ): 1,47-1,62 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,29-2,48 (m, 1H), 2,53-2,68 (m, 3H), 2,70-2,77 (m, 4H), 3,03-3,15 (m, 4H), 5,02-5,11 (m, 1H), 6,30-6,45 (m, 2H), 6,75-6,81 (m, 1H), 6,82-7,11 (m, 4H), 7,12-7,31 (m, 5H), 10,94-11,00 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A29

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-metoxifenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 495,2

RMN-^{1}H (δ): 1,45-1,58 (m, 1H), 2,15-2,31 (m, 2H), 2,52-2,73 (m, 3H), 3,03-3,15 (m, 4H), 3,61-3,73 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 4,81-4,50 (m, 1H), 6,29-6,48 (m, 2H), 6,76-7,04 (m, 5H), 7,10-7,28 (m, 6H), 10,94-10,99 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A30

1-[1-(4-Clorofenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 499,3

Ejemplo 68A31

1-(4-Indolil)-4-[1-[2-(4-trifluorometilfenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 533,3

Ejemplo 68A32

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-piridilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 452,3

Ejemplo 68A33

1-(4-Indolil)-4-[1-(3-piridilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 452,3

403

Ejemplo 68A34

1-(4-Indolil)-4-[1-(4-piridilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 452,3

Ejemplo 68A35

1-[1-(3,5-Dimetil-4-isoxazolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 470,3

Ejemplo 68A36

1-[1-(2,2-Dimetilpropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 431,3

RMN-^{1}H (δ): 1,21 (s, 9H), 1,43-1,50 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 2H), 2,42-2,51 (m, 2H), 2,60-2,73 (m, 4H), 3,03-3,17 (m, 4H), 4,95-5,01 (m, 1H), 6,25-6,48 (m, 2H), 6,82-7,02 (m, 3H), 7,18-7,28 (m, 4H), 10,95-11,01 (amplio, 1H).

Ejemplo 68A37

1-(4-Indolil)-4-[1-[2-(3-piridil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 466,3

Ejemplo 68A38

1-[1-(1-Acetil-4-piperidinilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+ = 500,3$

Ejemplo 68A39

1-(4-Indolil)-4-[1-[2-(2-tienilacetil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+ = 471,2$

Ejemplo 68A40

1-(4-Indolil)-4-[1-[2-(3-tienilacetil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+ = 471,3$

Ejemplo 68A41

1-(4-Indolil)-4-[1-[3-(3-piridilpropionil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+ = 480,3$

Ejemplo 68A42

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-fenoxiacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+ = 481,3$

Ejemplo 68A43

405

1-(4-Indolil)-4-[1-[2-(4-metoxifenilacetil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 495,3

Ejemplo 68A44

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-fenilmetoxiacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 495,3

Ejemplo 68A45

1-[1-[2-(2-Clorofenilacetil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 499,2

Ejemplo 68A46

1-{1-[2-(N-Benzoil-N-metil)-aminoacetil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil}-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 522,3

Ejemplo 68A47

1-(4-Indolil)-4-[1-(1-metil-3-indolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 504,3

Ejemplo 68A48

406

1-[1-[2-(4-Dimetilaminofenilacetil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 508,3

Ejemplo 68A49

1-[1-(5-Benzo[1,3]dioxolilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 509,3

Ejemplo 68A50

1-[1-[2-(2-Clorofenoxiacetil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 515,3

Ejemplo 68A51

1-[1-[2-(4-Clorofenoxiacetil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 515,3

Ejemplo 68A52

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-morfolino-5-piridilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 537,3

Ejemplo 68A53

1-(4-Indolil)-4-[1-(5-metil-4-isoxazolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 456,2

Ejemplo 68A54

1-(4-Indolil)-4-[1-(5-oxo-2-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 472,3

Ejemplo 68A55

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-metil-5-piperidinosulfonil-3-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 68A56

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-metil-5-morfolinosulfonil-3-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 68A57

1-(4-Indolil)-4-{1-[1-(p-tolilsulfonil)-3-pirrolilcarbonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil}-piperazina

Ejemplo 68A58

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-metil-5-dimetilsulfamoil-3-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 562

408

Ejemplo 68A59

1-(4-Indolil)-4-{1-[2-metil-5-(1-pirrolidinilsulfamoil)-3-furoil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil}-piperazina

$[M+H]^+ = 588$

Ejemplo 68A60

1-[(1-Adamantilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

Ejemplo 68A61

1-(4-Indolil)-4-[1-(3-fenoxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 68A62

1-(4-Indolil)-1-[1-(4-fenoxibutanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 68A63

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-fluorofenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 68A64

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-trifluorometil-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

409

Ejemplo 68A65

1-[1-(2-Biciclo[2.2.2]octilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

Ejemplo 68A66

1-(4-Indolil)-1-[1-(4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 68A67

1-(4-Indolil)-4-[1-(3-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 68A68

1-[1-(4-Hidroxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

Ejemplo 68A69

1-[1-(4-Etoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

Ejemplo 68A70

1-(4-Indolil)-4-[1-(4-metilbenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 68A71

410

1-[1-[(N-Bencil-N-metansulfonil)-2-aminoacetil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

Ejemplo 68A72

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-(S)-5-oxopirrolidinilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+ = 458,2$

Ejemplo 68A73

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-(R)-5-oxopirrolidinilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+ = 458$

Ejemplo 69

Método general

A una solución del Compuesto 1B, se agregó una solución de la amina apropiada (1 eq.) en THF anhidro (5 ml); luego mediante una jeringa se agregó, bajo agitación magnética a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, el isocianato como tal o disuelto en aproximadamente de 1 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se hizo reaccionar a temperatura ambiente o a reflujo por 20-50 horas, después fue filtrada en una resina catiónica (Mega Bond Elut®, Bonded Phase SCX), lavando con CH_2Cl_2-MeOH 1:1 para remover las impurezas no alcalinas, seguido por una solución al 3% de NH_3 en MeOH para

411

recuperar los productos de los títulos. Cuando fue necesario, se efectuó una nueva purificación por cromatografía instantánea (eluyente: CH_2Cl_2-MeOH, gradiente desde 99,5:0,5 a 90:10).

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de acuerdo con el procedimiento anterior:

Ejemplo 69A

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 480,2

Ejemplo 69A1

1-(4-Indolil)-4-[1-(3-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 480,2

Ejemplo 69A2

1-[1-(4-Fluoroanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 484,3

Ejemplo 69A3

1-(4-Indolil)-4-[1-(4-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 480,3

412

Ejemplo 69A4

1-(4-Indolil)-4-[1-((1S)-1-feniletilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 494,4

Ejemplo 69A5

1-(4-Indolil)-4-[1-((1R)-1-feniletilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina (diastereoisómero A)

$[M+H]^+$ = 494,4

Ejemplo 69A6

1-(4-Indolil)-4-[1-((1R)-1-feniletilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina (mezcla 1:1 de diastereoisómeros)

$[M+H]^+$ = 494,3

Ejemplo 69A7

1-(4-Indolil)-4-[1-(1-metiletilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 432,3

Ejemplo 69A8

1-(4-Indolil)-4-(1-metilaminotiocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 420,2

413

Ejemplo 69A9

1-(1-Bencilaminocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 480,3

Ejemplo 69A10

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-feniletilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 494,3

Ejemplo 69A11

1-(4-Indolil)-4-(1-pentilaminocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 460,3

Ejemplo 69A12

1-[1-(1,1-Dimetiletilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 446,3

Ejemplo 69A13

1-(4-Indolil)-4-[(4-metoxifenilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 69A14

1-(4-Indolil)-4-[1-(4-metoxifenilmetilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 70

Cloruro de Sulfonilo fue disuelto en 1,85 ml de CH_2Cl_2 y agregado a una suspensión de Compuesto 1B y 4 eq. de DIPEA soportado en polímero. Después de 18 horas de agitación, la mezcla fue filtrada para retirar el DIPEA soportado en polímero y la solución así obtenida fue filtrada en una resina de intercambio catiónico (Mega Bond Elut®, Bonded Phase SCX), lavando con una solución de NH_3 en MeOH (aproximadamente de 3%) y evaporando la fracción eluida deseada. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2-MeOH, gradiente desde 99,5:0,5 a 90:10, para dar el compuesto del título.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de acuerdo con el procedimiento anterior:

Ejemplo 70A

1-(4-Indolil)-4-[1-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+ = 487,2$

Ejemplo 70A1

415

1-(4-Indolil)-4-[1-(2-tienilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 493,7

Ejemplo 70A2

1-(4-Indolil)-4-[1-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 70A3

1-(4-Indolil)-4-[1-(4-metilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 70A4

1-[1-(4-Fluorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

Ejemplo 70A5

1-[1-(4-Cianofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

Ejemplo 70A6

1-(4-Indolil)-4-[1-bencilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 501,2

416

Ejemplo 71

Este procedimiento es útil para la acilación del Compuesto 1B con ácidos que contienen la porción ter-butoxicarbonilo.

A una solución del compuesto 1B (100 mg, 1 eq.), del ácido apropiado (1,5 eq.) y de 4-DMAP (10,5 mg, 0,3 eq.) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml), se agregó DCC (870 µl de una solución 1M, 3 eq.) mediante una jeringa, agitando a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de al menos 18 horas, precipitó el subproducto diciclohexilurea. La mezcla de reacción fue disuelta en MeOH y la solución fue eluida a través de una resina catiónica (Mega Bond Elut®, Bonded Phase SCX), lavando con una solución de NH_3 en MeOH (aproximadamente de 3%). Cuando fue necesario, se efectuó una nueva purificación por cromatografía instantánea (CH_2Cl_2-MeOH, gradiente desde 99,5:0,5 a 90:10).

Mediante el procedimiento anterior, se sintetizaron los siguientes compuestos del Ejemplo 71:

Ejemplo 71A

1-(1-*ter*-Butoxicarbonilaminoacetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 504,5

Ejemplo 71A1

417

1-[1-(3-ter-Butoxicarbonilamino-propionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

$[M+H]^+ = 518,3$

Ejemplo 71A2

1-[1-(1-ter-Butoxicarbonil-3-indolil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil]-piperazina

Ejemplo 71A3

1-[1-(1-ter-Butoxicarbonil-4-piperidilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

Ejemplo 71A4

1-[1-(1-ter-Butoxicarbonil-2R-pirrolidin-2-ilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

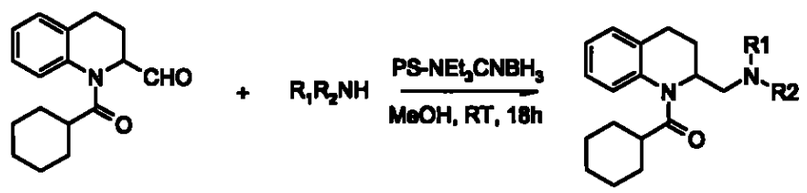
Ejemplo 71A5

1-[1-(1-ter-Butoxicarbonil-2S-pirrolidin-2-ilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina

Ejemplo 72

418

Método general:



(a) (b) (c)

Una solución de la amina apropiada (1,2 eq.) en MeOH (1,5 ml) y una solución del Compuesto 35A-B (100 mg, 1 eq.) en MeOH (1,5 ml) fueron agregadas consecutivamente mediante una jeringa a NEt_3CNBH_3 soportado en polímero (317 mg, 2 eq., 2,32 mmol/g) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 18 horas a temperatura ambiente, el NEt_3CNBH_3 soportado en polímero fue removido por filtración y el filtrado fue purificado en una resina de intercambio catiónico (Mega Bond Elut®, Bonded Phase SCX), lavando con CH_2Cl_2-MeOH 1:1 para remover las impurezas no alcalinas; enseguida con una solución al 3% de NH_3 en MeOH para dar los productos deseados. El solvente fue evaporado y el residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 (5 ml) y recogido con NCO soportado en polímero (250 mg, 1,51 mmol/g). Después de 2 horas, la resina fue removida por filtración y el solvente fue evaporado. Cuando fue necesario, se efectuó una nueva purificación por cromatografía instantánea (CH_2Cl_2 - MeOH, gradiente desde 99:1 a 90:10).

Los siguientes compuestos del Ejemplo 72 fueron sintetizados por el procedimiento anterior:

Ejemplo 72A

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(α-hidroxibencil)-piperidina

Ejemplo 72A1

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,6-dimetilfenil)-piperidina

Ejemplo 72A2

2-(4-Clorofenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina

Ejemplo 72A3

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-fenilpiperidina

Ejemplo 72A4

4-Benzoil-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina

Ejemplo 72A5

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-nitrofenil)-piperazina

Ejemplo 72A6

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-trifluorometil-2-piridil)-piperazina

Ejemplo 72A7

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-nitrofenil)-piperazina

Ejemplo 72A8

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,3-diclorofenil)-piperazina

Ejemplo 72A9

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-ciano-2-piridil)-piperazina

Ejemplo 72A10

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3,4-diclorofenil)-piperazina

Ejemplo 72A11

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-etilfenil)-piperazina

Ejemplo 72A12

421

1-(4-Cloro-3-trifluorometilfenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 72A13

1-(2-Cianofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 72A14

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,4-dimetoxifenil)-piperazina

Ejemplo 72A15

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metiltiofenil)-piperazina

Ejemplo 72A16

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-piperazina

Ejemplo 72A17

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-hidroxifenil)-piperazina

Ejemplo 72A18

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,4-difluorofenil)-piperazina

Ejemplo 72A19

1-(5-Cloro-2-metoxifenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 72A20

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(6-metil-2-piridil)-piperazina

Ejemplo 72A21

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-metilfenil)-piperazina

Ejemplo 72A22

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-trifluorometilfenil)-piperazina

Ejemplo 72A23

1-(3-Clorofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 72A24

1-(2-Clorofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 72A25

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 72A26

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluorofenil)-piperazina

$[M+H]^+ = 436,2$

Ejemplo 72A27

1-(4-Acetilfenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

$[M+H]^+ = 460,2$

Ejemplo 72A28

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-hidroxifenil)-piperazina

$[M+H]^+ = 434,03$

Ejemplo 72A29

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

$[M+H]^+ = 466,2$

Ejemplo 72A30

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-metilfenil)-piperazina

$[M+H]^+ = 432$

Ejemplo 72A31

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-piperazina

$[M+H]^+ = 531$

Ejemplo 72A32

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(5-trifluorometil-2-piridil)-piperazina

$[M+H]^+ = 487$

Ejemplo 72A33

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)-piperazina

$[M+H]^+ = 521$

Ejemplo 72A34

1-(5-Ciano-2-piridil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 444

Ejemplo 72A35

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metil-4-quinolinil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 483,05

Ejemplo 72A36

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-bencil-piperidina

$[M+H]^+$ = 431

Ejemplo 72A37

1-(Benzofuran-3-il)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 457

Ejemplo 72A38

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 435,2

Ejemplo 72A39

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-fluorofenil)-piperidina

426

$[M+H]^+ = 435,2$

Ejemplo 72A40

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-fluorofenil)-piperidina

$[M+H]^+ = 435,2$

Ejemplo 72A41

4-(4-Clorofenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina

$[M+H]^+ = 451,2$

Ejemplo 72A42

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-trifluorometilfenil)-piperidina

$[M+H]^+ = 485,2$

Ejemplo 72A43

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-trifluorometilfenil)-piperidina

$[M+H]^+ = 485$

Ejemplo 72A44

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[5-(2-furil)-2H-3-pirazolil]-piperidina

427

$[M+H]^+ = 473$

Ejemplo 72A45

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-metoxifenil)-piperidina

$[M+H]^+ = 447$

Ejemplo 72A46

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-metoxifenil)-piperidina

$[M+H]^+ = 447$

Ejemplo 72A47

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluorobenzoil)-piperidina

$[M+H]^+ = 463$

Ejemplo 72A48

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-bencilureido-piperidina

$[M+H]^+ = 489,2$

Ejemplo 72A49

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(4-metoxibencil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 461

Ejemplo 72A50

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(4-fluorobencil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 449

Ejemplo 72A51

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,3-diclorofenil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 485,2

Ejemplo 72A52

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,6-difluorofenil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 453,2

Ejemplo 72A53

4-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 469,2

Ejemplo 72A54

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,5-dimetilfenil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 445,2

Ejemplo 72A55

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-metilfenil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 431,2

Ejemplo 72A56

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metilfenil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 431,2

Ejemplo 72A57

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 449,2

Ejemplo 72A58

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3,5-difluorofenil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 453,2

Ejemplo 72A59

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,5-difluorofenil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 453,2

Ejemplo 72A60

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3,5-dimetilfenil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 455,2

Ejemplo 72A61

4-(3-Bromofenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 495,1

Ejemplo 72A62

4-(2-Bromofenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 495,1

Ejemplo 72A63

4-(4-Butoxifenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 489,2

Ejemplo 72A64

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-fluorofenil)-piperazina

$[M+H]^+ = 436,2$

Ejemplo 72A65

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(6-cloro-2-piridil)-piperazina

$[M+H]^+ = 453,1$

Ejemplo 72A66

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3,5-dicloro-4-piridil)-piperazina

$[M+H]^+ = 487,1$

Ejemplo 72A67

1-(4-Aminofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

$[M+H]^+ = 433,2$

Ejemplo 72A68

4-(3-Clorofenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina

$[M+H]^+ = 451,2$

Ejemplo 72A69

4-(2-Clorofenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina

432

$[M+H]^+ = 451,2$

Ejemplo 72A70

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(2-piridil)-pirrolidina

$[M+H]^+ = 404,1$

Ejemplo 72A71

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(2-tienil)-pirrolidina

$[M+H]^+ = 409,1$

Ejemplo 72A72

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-fenilpirrolidina

$[M+H]^+ = 403,2$

Ejemplo 72A73

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(2,4-dimetoxifenil)-pirrolidina

M+H]$^+$ = 463,2

Ejemplo 72A74

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(3-piridil)-pirrolidina

433

$[M+H]^+$ = 404,1

Ejemplo 72A75

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-bencilpirrolidina

$[M+H]^+$ = 417,2

Ejemplo 72A76

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3,5-dimetoxifenil)-piperazina

$[M+H]^+$ = 478,2

Ejemplo 72A77

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(2-furil)-pirrolidina

$[M+H]^+$ = 393,1

Ejemplo 72A78

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(4-metoxibencil)-pirrolidina

$[M+H]^+$ = 447,2

Ejemplo 72A79

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(4-clorofenil)-pirrolidina

$[M+H]^+$ = 437,2

Ejemplo 72A80

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(2-indolil)-pirrolidina

$[M+H]^+$ = 442,2

Ejemplo 72A81

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-trifluorometilfenil)-piperidina

$[M+H]^+$ = 485,2

Ejemplo 72A82

1-Ciclohexancarbonil-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

$[M+H]^+$ = 437,1

Ejemplo 72A83

1-Ciclohexancarbonil-2-[N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N-metil-aminometil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

$[M+H]^+$ = 435,2

Ejemplo 72A84

1-Ciclohexancarbonil-2-{N-[2-(2-clorofenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

435

$[M+H]^+ = 441,1$

Ejemplo 72A85

1-Ciclohexancarbonil-2-{N-[2-(2-trifluorometoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

$[M+H]^+ = 505,1$

Ejemplo 72A86

1-Ciclohexancarbonil-2-{N-[2-(4-indoliloxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

$[M+H]^+ = 446,2$

Ejemplo 72A87

1-Ciclohexancarbonil-2-{N-[2-(8-quinoliloxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

$[M+H]^+ = 458,1$

Ejemplo 72A88

1-(4-Cloro-2-nitrofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 72A89

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-trifluorometil-4-quinolinil)-piperazina

436

Ejemplo 72A90

4-(1-Bencimidazolil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina

Ejemplo 72A91

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(4-metoxifenil)-piperidina

Ejemplo 72A92

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,6-diclorofenil)-piperidina

Ejemplo 72A93

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-piridil)-piperazina

Ejemplo 72A94

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-quinolil)-piperazina

Ejemplo 72A95

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(7-metoxi-4-quinolil)-piperazina

Ejemplo 73

437

Los compuestos de este Ejemplo se prepararon a partir del Compuesto 53B en lugar del Compuesto 1B, siguiendo los procedimientos de acilación/sulfonilación descritos en los Ejemplos 68A, 69, 70.

Ejemplo 73A

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(2-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 73A1

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(4-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 73A2

1-[1-(t-Butilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 73A3

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(1-pentilaminocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 73A4

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(2-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina

438

Ejemplo 73A5

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(3-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 73A6

1-(1-Ciclohexilacetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 73A7

1-[1-(4-Cianobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 73A8

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(4-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 73A9

1-[1-(4-Clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 73A10

1-[1-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 73A11

1-[1-(2-Clorofenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 73A12

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(1-metil-3-indolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 73A13

1-(1-Cicloheptanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 73A14

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(1-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 73A15

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(1-bencilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 73A16

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 73A17

440

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(4-metilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 73A18

1-[1-(4-Cianofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 73A19

1-[1-(4-Fluorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 74

Los compuestos de este Ejemplo se prepararon a partir del Compuesto 74A-B en lugar del Compuesto 1B, siguiendo los procedimientos de acilación/sulfonilación descritos en los Ejemplos 68A, 69, 70. El Compuesto 74A-B se preparó como sigue:

a) 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(2-quinolilmetil)-piperazina (Compuesto 74A-A)

El Compuesto 74A-A se obtuvo de la manera descrita para el Compuesto 1C (procedimiento d), pero usando 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina en lugar de 1-(4-indolil)-piperazina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título (82%).

441

RMN-^{1}H (δ): 2,71-3,39 (m, 8H), 3,85 (s, 3H), 3,93-4,29 (m, 1H), 6,51-6,72 (m, 2H), 6,80-6,97 (m, 1H), 7,48-7,62 (m, 1H), 7,65-7,96 (m, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

b) 1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina (Compuesto 74A-B)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (procedimiento e), partiendo del Compuesto 74A-A en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 7:3 para dar el compuesto del título (74%).

RMN-^{1}H (δ): 1,49-1,70 (m; 1H), 1,77-2,01 (m; 1H), 2,31-3,27 (m; 12H), 3,36-3,62 (m; 1H), 3,82 (s; 3H), 4,57-4,89 (bs; 1H), 6,48-6,71 (m; 4H), 6,81-7,04 (m; 3H).

Ejemplo 74A

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(3-metilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 74A1

1-(3,3-Dimetilbutanoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 74A2

442

1-(1-Ciclopropilacetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 74A3

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(2-pirrolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 74A4

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(2-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 74A5

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(4-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 74A6

1-[1-(4-Cianobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 74A7

1-[1-(1-Acetil-4-piperidinilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 74A8

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(2-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 74A9

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(3-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 74A10

1-(1-Ciclobutilcarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 74A11

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(4-fenoxibutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 74A12

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(1-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 74A13

1-(1-Bencilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 74A14

444

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(2-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 74A15

1-[1-(t-Butilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

Ejemplo 75

Los compuestos de este Ejemplo se prepararon a partir del Compuesto 21B en lugar del Compuesto 1B, siguiendo los procedimientos de acilación/sulfonilación descritos en los Ejemplos 68A, 69, 70.

Ejemplo 75A

1-(1-Isoquinolinil)-4-[1-(3-metilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 75A1

1-[1-(3,3-Dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(1-isoquinolinil)-piperazina

Ejemplo 75A2

1-[1-(2-Ciclopropilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(1-isoquinolinil)-piperazina

445

Ejemplo 75A3

1-(1-Isoquinolinil)-4-[1-(2-pirrolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 75A4

1-[1-(2-Furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(1-isoquinolinil)-piperazina

Ejemplo 75A5

1-(1-Isoquinolinil)-4-[1-(4-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 75A6

1-[1-(4-Cianobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(1-isoquinolinil)-piperazina

Ejemplo 75A7

1-[1-(1-Acetil-4-piperidilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(1-isoquinolinil)-piperazina

Ejemplo 75A8

1-(1-Isoquinolinil)-4-[1-(2-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 75A9

1-(1-Isoquinolinil)-4-[1-(3-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 75A10

1-(1-Ciclobutanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-isoquinolinil)-piperazina

Ejemplo 75A11

1-(1-Isoquinolinil)-4-[1-(4-fenoxibutanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 75A12

1-(1-Isoquinolinil)-4-(1-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 75A13

1-(1-Bencilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-isoquinolinil)-piperazina

Ejemplo 75A14

1-(1-Isoquinolinil)-4-[1-(2-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 75A15

447

1-[1-(t-Butilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(1-isoquinolinil)-piperazina

Ejemplo 76

Los compuestos de este Ejemplo se prepararon a partir del Compuesto 76A-B en lugar del Compuesto 1B, siguiendo los procedimientos de acilación/sulfonilación descritos en los Ejemplos 68A, 69, 70. El Compuesto 76A-B se preparó como sigue:

a) 1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-(2-quinolinilmetil)-piperazina (Compuesto 76A-A)

El Compuesto 74A-A se obtuvo de la manera descrita para el Compuesto 1C (procedimiento d), pero usando 1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina en lugar de 1-(4-indolil)-piperazina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo, para dar el compuesto del título (82%).

b) 1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina (Compuesto 76A-B)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (procedimiento e), partiendo del Compuesto 76A-A en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de

448

petróleo-acetato de etilo 7:3, para dar el compuesto del título (74%).

Ejemplo 76A

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(3-metilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 76A1

1-[1-(2-Ciclopropilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina

Ejemplo 76A2

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(2-pirrolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 76A3

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(2-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 76A4

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(4-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 76A5

449

1-[1-(4-Cianobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina

Ejemplo 76A6

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(2-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 76A7

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(3-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 76A8

1-(1-Ciclobutanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina

Ejemplo 76A9

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(4-fenoxibutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 76A10

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-(1-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 76A11

1-(1-Bencilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)- piperazina

Ejemplo 76A12

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(2-metilanilino-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 76A13

1-[1-(t-Butilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina

Ejemplo 76A14

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

Ejemplo 76A15

1-[1-(1-Acetil-4-piperidilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina

Ejemplo 76A16

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(2,2-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 464,42

457

Ejemplo 76A17

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 502,27

Ejemplo 76A18

1-[1-(Biciclo[2.2.2]oct-2-ilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil]-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina

$[M+H]^+$ = 502,40

Ejemplo 76A19

1-(1-Ciclopentanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina

$[M+H]^+$ = 462,33

Ejemplo 76A20

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(4-fluorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 488,30

Ejemplo 76A21

452

1-[1-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina

$[M+H]^+$ = 514,29

Ejemplo 76A22

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(3-fenilpropenoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 496,31

Ejemplo 76A23

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-[3-(4-fluorofenil)-propenoil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 514,34

Ejemplo 76A24

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(3-metil-2-tienilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 490,28

Ejemplo 76A25

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(3-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 460,28

453

Ejemplo 76A26

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(2-metil-3-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 474,29

Ejemplo 76A27

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-[5-metil-4-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-furoil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 555,31

Ejemplo 76A28

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(5-metil-4-isoxazolcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

$[M+H]^+$ = 475,28

Ejemplo 76A29

1-[1-(4-Acetil-2-pirrolcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina

$[M+H]^+$ = 501,32

Ejemplo 77

Los compuestos de este Ejemplo se prepararon a partir del Compuesto 77A-B en lugar del Compuesto 1B, siguiendo los

procedimientos de acilación/sulfonilación descritos en los Ejemplos 68A, 69, 70. El Compuesto 77A-B se preparó como sigue:

a) 2-{N-[2-(2-Metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-quinolina (Compuesto 77A-A

El Compuesto 77A-A se obtuvo de la manera descrita para el Compuesto 1C (procedimiento d), pero usando 1-(2-metilamino-etoxi)-2-metoxibenceno en lugar de 1-(4-indolil)-piperazina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo, para dar el compuesto del título (82%).

b) 2-{N-[2-(2-Metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 77A-B)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (procedimiento e), partiendo del Compuesto 77A-A en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 7:3, para dar el compuesto del título (74%).

Ejemplo 77A

2-{N-[2-(2-Metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-(3-metil-butanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

455

Ejemplo 77A1

1-(3,3-Dimetilbutanoil)-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 77A2

1-Ciclopropilacetil-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 77A3

2-{N-[2-(2-Metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-(2-pirrolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 77A4

1-(2-Furoil)-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 77A5

1-(4-Metoxibenzoil)-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 77A6

1-(1-Acetil-4-piperidilcarbonil)-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 77A7

456

2-{N-[2-(2-Metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-(2-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 77A8

2-{N-[2-(2-Metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-(3-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 77A9

1-Ciclobutanocarbonil-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 77A10

2-{N-[2-(2-Metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-(4-fenoxibutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 77A11

2-{N-[2-(2-Metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 77A12

1-Bencilsulfonil-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metilaminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 77A13

457

2-{N-[2-(2-Metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-(2-metil-anilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 77A14

1-(t-Butilcarbamoil)-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 78

1-(1-Ciclohexancarbonil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

a) 1-Benzoil-2-ciano-5-fluoro-1,2-dihidroquinolina (Compuesto 78A)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 32A, pero partiendo de 5-fluoroquinolina (patente WO 01/44247) en lugar de 6-metilquinolina. (46%). RMN-^{1}H (δ): 6,13-6,22 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,79-7,02 (m, 2H), 7,18-7,37 (m, 7H).

b) 2-Carboxi-5-fluoroquinolina (Compuesto 78B)

El Compuesto 78B se obtuvo de la misma manera descrita para el Compuesto 32B, pero usando el Compuesto 78A en lugar del Compuesto 32A. El producto crudo fue usado en la etapa siguiente sin purificación adicional. (54%).

458

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, δ): 6,15-7,17 (amplio, 1H), 7,29-7,48 (m, 1H), 7,61-7,80 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,87 (d, 1H).

c) 2-Carboxi-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 78C)

El compuesto del título se preparó como se describió para el Compuesto 1B (etapa e), partiendo del Compuesto 78B en lugar del Compuesto 1D. El producto crudo fue tratado con HCl al 37% y recogido con MeCN (5 ml) para dar, después de enfriar a 0°C y filtrar, el Compuesto 78C (62%).

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, δ): 1,87-2,08 (m, 2H), 2,34-2,52 (m, 1H), 2,61-2,78 (m, 1H), 3,86-4,06 (m, 1H), 6,30 (t, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,77-6,97 (m, 1H), 6,99-7,62 (amplio, 1H)

d) 1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilcarbonil)-piperazina (Compuesto 78D)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1D (etapa g), pero usando el Compuesto 78C en lugar de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 6:4, para dar el compuesto del título (48%).

RMN-^{1}H (δ): 1,59-1,70 (m, 1H), 2,12-2,31 (m, 1H), 2,54-2,85 (m, 1H), 2,89-3,17 (m, 5H), 3,61-3,98 (m, 7H), 4,11-4,79 (m, 1H),

459

4,61-4,74 (amplio, 1H), 6,31-6,50 (m, 2H), 6,55-6,73 (m, 2H), 6,79-7,05 (m, 2H).

e) 1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-piperazina (Compuesto 78E)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1B (etapa h), pero usando el Compuesto 78D en lugar del Compuesto 1D. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 55:45, para dar el compuesto del título (73%).

RMN-^{1}H (δ): 1,40-1,67 (m, 1H), 1,81-2,04 (m, 1H), 2,39-2,94 (m, 8H), 3,32-3,52 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,70-4,91 (amplio, 1H), 6,24-6,41 (m, 2H), 6,54-6,68 (m, 2H), 6,70-6,99 (m, 2H).

f) 1-(1-Ciclohexancarbonil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 78E en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 7:3, para dar el compuesto del título (88%).

460

RMN-^{1}H (δ): 0,77-2,02 (m, 11H), 2,08-2,48 (m, 4H), 2,51-3,06 (m, 10H), 3,81 (s, 3H), 4,96-5,17 (m, 1H), 6,51-6,67 (m, 2H), 6,74-7,03 (m, 2H), 7,09-7,19 (m, 2H).

Ejemplo 79

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-trifluorometanosulfoniloxifenil)-piperazina.

Ejemplo 80

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-isopropil-4-indolil)-piperazina

a) 1-(1-Isopropil-4-indolil)-piperazina (Compuesto 80A)

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 35A25-A y B, usando isopropil bromuro en lugar cloruro de acetilo en la etapa a. Rendimiento: 75% en total.
RMN-^{1}H (δ): 1,51 (d, 6H), 2,78-3,42 (m, 9H), 4,52-4,76 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 7,02-7,21 (m, 3H).

b) 1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-isopropil-4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado usando la metodología descrita en el Ejemplo 35, usando el Compuesto 35A-B y 1-(1-isopropil-4-indolil)-piperazina en lugar de 1-(4-

fluoro-2-metoxifenil)-piperazina. Eluyente: éter de petróleo-EtOAc 7:3. Rendimiento: 66%.

RMN-^{1}H (δ): 0,82-1,87 (m, 16H), 1,88-2,04 (m, 1H), 2,05-2,23 (m, 1H), 2,31-2,76 (m, 9H), 3,11-3,30 (m, 4H), 4,51-4,70 (m, 1H), 5,02-5,23 (m, 1H), 6,41-6,60 (m, 1H), 6,95-7,22 (m, 7H).

Ejemplo 81

1-(6-*ter*-Butoxicarbonilamino-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

a) 6-ter-Butoxicarbonilamino-2-metilquinolina (Compuesto 81A)

El compuesto del título fue sintetizado usando la metodología descrita para el Compuesto 50B, pero usando 6-amino-2-metilquinolina en lugar del Compuesto 50A. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2-MeOH 9:1, para dar el compuesto del título (85%).

RMN-^{1}H (δ): 1,53 (s, 9H), 2,74 (s, 3H), 6,63-6,75 (amplio, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,42 (dd,1H), 7,84-8,09 (m, 3H).

b) 6-ter-Butoxicarbonilamino-2-formil-quinolina (Compuesto 81B)

A una suspensión de SeO_2 (0,33g) en dioxano (10 ml), se agregó gota a gota una solución de Compuesto 81A (0,5 g) en 10 ml del mismo solvente, y la mezcla resultante fue calentada

a reflujo por 4 horas. Enseguida, el sólido precipitado fue filtrado, el solvente fue evaporado al vacío y el producto crudo fue usado para la etapa siguiente sin mayor purificación. (95%).

RMN-^{1}H (DMSO-d_6, δ): 1,50 (s, 9H), 7,78 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,42 (dd, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,03 (s, 1H).

c) 1-(6-*ter*-Butoxicarbonilaminoquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina (Compuesto 81C)

El compuesto del título fue sintetizado usando la misma metodología descrita en el Ejemplo 35A, usando el Compuesto 82B en lugar del Compuesto 35A-B y 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2-MeOH 95:5, para dar el compuesto del título (57%).

RMN-^{1}H (δ): 1,50 (s, 9H), 2,82-3,31 (m, 8H), 3,75 (s, 3H), 3,78-4,21 (m, 2H), 6,50-6,62 (m, 2H), 6,63-6,78 (m, 1H), 6,80-6,92 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,70-7,89 (m, 1H), 7,91-8,21 (m, 3H).

d) 1-(6-*ter*-Butoxicarbonilamino-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina (Compuesto 81D)

El compuesto del título fue preparado como se describió para el Compuesto 1B (procedimiento e), partiendo del

463

Compuesto 81C en lugar del Compuesto 1C. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 1:1, para dar el compuesto del título (65%).

RMN-^{1}H (δ): 1,40-1,68 (m, 10H), 1,81-1,99 (m, 1H), 2,42-2,61 (m, 3H), 2,62-2,87 (m, 4H), 2,88-3,15 (m, 4H), 3,31-3,51 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,08-6,20 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,47-6,55 (m, 2H), 6,81-6,95 (m, 2H), 7,02-7,08 (amplio, 1H).

e) 1-(6-*ter*-Butoxicarbonilamino-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 81D en lugar del Compuesto 1B. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-EtOAc 6:4, para dar el compuesto del título (80%).

RMN-^{1}H (δ): 0,78-1,95 (m, 20H), 1,96-2,19 (m, 1H), 2,20-2,75 (m, 9H), 2,76-3,08 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 5,02-5,22 (m, 1H), 6,40-6,51 (m, 1H), 6,52-6,68 (m, 2H), 6,75-6,85 (m, 1H), 6,97-7,19 (m, 2H), 7,30-7,41 (m, 1H).

Ejemplo 82

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-metoximetil-4-indolil)-piperazina

464

a) 1-(1-Metoximetil-4-indolil)-piperazina (Compuesto 82A)

La piperazina inicial se preparó como se describe en el Ejemplo 35A25 A y B, pero usando cloruro de metoximetilo en lugar cloruro de acetilo en la etapa a.

RMN-^{1}H (δ): 2,02-2,11 (amplio, 1H), 3,07-3,17 (m, 4H), 3,18-3,37 (m, 7H), 5,42 (s, 2H), 6,45 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 7,02-7,23 (m, 3H).

b) 1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il-metil)-4-(1-metoximetil-4-indolil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado usando la metodología descrita en el Ejemplo 35, usando el intermediario 35A-B y 1-(1-metoximetil-4-indolil)-piperazina, en lugar de 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina.

Eluyente: éter de petróleo-EtOAc 1:1. Rendimiento: 63%.

RMN-^{1}H (δ): 0,81-1,97 (m, 11H), 1,98-2,14 (m, 1H), 2,25-2,78 (m, 9H), 3,10-3,28 (m, 7H), 5,03-5,27 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 6,41-6,73 (m, 2H), 7,03-7,29 (m, 7H).

Ejemplo 83

1-(1-Ciclohexancarbonil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

a) 2-Bromometil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 83A)

465

Una mezcla de 0,24 g de 2-hidroximetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5, 1527-1532, (1995)), 0,55 g de CBr_4, 0,44 g de Ph_3P y 8 ml de CH_2Cl_2 fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Después de evaporar a sequedad, el residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-acetato de etilo 95:5), para dar el compuesto del título (0,225 g, 69%).

RMN-^{1}H (δ): 1,35 (s, 3H), 1,70-1,90 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 4,00-5,85 (b, 1H), 6,55-6,80 (m, 2H), 6,95-7,10 (m, 2H).

b) 1-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina (Compuesto 83B)

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 34D, pero usando como material de partida el Compuesto 83A en lugar del Compuesto 34C. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (éter de petróleo-EtOAc 6:4) para dar el compuesto del título (74%).

RMN-^{1}H (δ): 1,20 (s, 3H), 1,40-1,90 (m, 2H), 2,30-3,50 (m, 11H), 3,50-3,90 (m, 4H), 4,15 (b, 0,6 H), 6,25 (b, 0,4 H), 6,40-7,10 (m, 7H).

c) 1-(1-Ciclohexancarbonil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 83B en lugar del Compuesto 1B. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con tolueno-EtOAc 7:3 y después con CH_2Cl_2, para dar el compuesto del título (12%).
RMN-^{1}H (δ): 0,80-3,00 (m, 28H), 3,80 (s, 3H), 6,50-6,65 (m, 2H), 6,65-6,85 (m, 2H), 7,00-7,20 (m, 3H).

Ejemplo 84

1-(1-Ciclopentilcarbonil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 53B en lugar del Compuesto 1B y usando cloruro de ciclopentanocarbonilo en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo-acetato de etilo 6:4, para dar el compuesto del título (78%).
RMN-^{1}H (δ): 1,31-2,11 (m, 10H), 2,15-3,48 (m, 16H), 3,82 (s, 3H), 5,03-5,26 (m, 1H), 6,50-6,68 (m, 2H), 6,77-6,98 (m, 1H), 6,99-7,21 (m, 3H).

Ejemplo 85

467

1-(6-Amino-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

A una solución fría del compuesto del Ejemplo 81 (0,24 g) en MeOH (10 ml), se agregó 1,2 ml de HCl 1,8N en éter dietílico, y la mezcla resultante fue calentada a reflujo por 5 horas. Enseguida, el solvente fue removido al vacío, el residuo fue alcalinizado con $NaHCO_3$ acuoso y extraído con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y evaporadas a sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con CH_2Cl_2-amoníaco metanólico 2N 95:5 para dar el compuesto del título (72%).

RMN-^{1}H (δ): 0,82-3,35 (m, 26H), 3,52-3,85 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,07-5,29 (m, 1H), 6,45-6,68 (m, 3H), 6,81-7,25 (m, 3H).

Ejemplo 86

Los compuestos siguientes se prepararon usando el método reportado para el Ejemplo 35A.

Ejemplo 86A

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metoxi-4-metilfenil)-piperazina

RMN-^{1}H (δ): 0,80-3,60 (m, 28H), 3,80 (s, 3H), 5,10 (b, 1H), 6,60-6,85 (m, 3H), 7,10-7,25 (m, 4H).

468

Ejemplo 86A1

1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

RMN-^{1}H (δ): 0,80-2,80 (m, 25H), 3,45 (s, 2H), 5,05 (b, 1H), 5,90 (s, 2H), 6,70-6,90 (m, 3H), 6,95-7,25 (m, 4H).

Ejemplo 86A2

1-Ciclohexancarbonil-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 86A3

1-Ciclohexancarbonil-2-{N-[3-(2-metoxifenoxi)-propil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 86A4

4-Ciano-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-fenilpiperidina

Ejemplo 86A5

4-Bencil-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-hidroxipiperidina

Ejemplo 86A6

4-Benciloxi-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina

469

Ejemplo 86A7

4-Benzoilamino-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina

Ejemplo 86A8

4-Acetil-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-fenilpiperidina

Ejemplo 86A9

1-(Benzo[1,3]dioxol-4-il)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 86A10

2-{N-[2-(3-Clorofenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 86A11

2-{N-[2-(4-Clorofenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 86A12

2-{N-Bencil-N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-aminometil}-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 86A13

470

1-Ciclohexancarbonil-2-[N-metil-N-(3-fenilpropil)-aminometil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 86A14

1-(4-Ciano-2-trifluorometoxifenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 86A15

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxianilino)-piperidina

Ejemplo 86A16

1-(3H-1,2,3-Benzotriazol-4-il)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 86A17

1-(1H-1,3-Benzodiazol-4-il)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 86A18

1-Ciclohexancarbonil-2-{N-[2-(2-piridiloxi)-etil]-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 86A19

471

1-Ciclohexancarbonil-2-{N-metil-N-[2-(2-piridiloxi)-etil]-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 86A20

1-Ciclohexancarbonil-2-{N-metil-N-[3-(2-metoxifenil)-propil]-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Ejemplo 86A21

4-Benzoil-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

Ejemplo 86A22

1-(1-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-3-oxo-4-fenilpiperazina

Ejemplo 87

1-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-4-(1-hexanoil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-ilmetil)-piperazina

El compuesto del título fue sintetizado siguiendo el procedimiento de acilación alternativo descrito para el compuesto del Ejemplo 1 (etapa f), pero partiendo del Compuesto 74A-B en lugar del Compuesto 1B y usando cloruro de hexanoilo en lugar de cloruro de ciclohexancarbonilo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea, eluyendo con éter

de petróleo-acetato de etilo 65:35, para dar el compuesto del título (75%).

RMN-^{1}H (δ): 0,71-1,79 (m, 10H), 2,03-2,79 (m, 14H), 2,82-3,10 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 4,96-5,28 (m, 1H), 6,48-6,67 (m, 2H), 6,75-6,91 (m, 1H), 7,04-7,25 (m, 4H).

Ejemplo 88

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-pentafluoropropionil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

El compuesto del título se preparó acilando el Compuesto 76A-B con cloruro de pentafluoropropionilo.

Ejemplo 89

1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(3,3,3-trifluoropropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

El compuesto del título se preparó acilando el Compuesto 76A-B con cloruro de 3,3,3-trifluoropropionilo.

Ejemplo 90

(Z)-1-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(4-hidroxi-ciclohexancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

473

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 44, pero usando el Compuesto 76A-B en lugar del Compuesto 1B.

Ejemplo 91

1-(1-Ciclohexancarbonil-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 78, pero partiendo de 6-fluoroquinolina en lugar de 5-fluoroquinolina.

Ejemplo 92: Unión de radioligandos a receptores 5-HT_{1A} recombinantes.

A. *Método:*

La codificación genómica del clon G-21 para el receptor serotonérgico 5-HT_{1A} humano fue transfectada en forma estable en una línea celular humana (HeLa). Las células HeLa fueron cultivadas como monocapas en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM), que contenía 10% de suero de bovino fetal, gentamicina (10 mg/ml) y 5% de dióxido de carbono, a 37°C. Las células fueron desprendidas del matraz de cultivo con una confluencia de 95% mediante un raspador de células, y fueron lisadas en Tris 5 mM frío y tampón EDTA 5 mM (pH 7,4). Los homogeneizados fueron centrifugados a 40.000 x G x 20 minutos y

las pellas fueron resuspendidas en un pequeño volumen de Tris 5 mM frío y tampón EDTA 5 mM (pH 7,4), e inmediatamente congelados y almacenados a -70°C hasta ser usados. En el día del experimento, las membranas celulares fueron resuspendidas en tampón de incubación: Tris HCl 50 mM (pH 7,4), $MgCl_2$ 2,5 mM, pargilina 10 mM (Fargin et al., Nature 335, 358-360, 1988). Las membranas fueron incubadas en un volumen final de 1 ml durante 30 minutos a 30°C con [^{3}H]8-OH-DPAT 1 nM, en ausencia o presencia de los compuestos de prueba. La unión no específica fue determinada en presencia de 5-HT 10 μM. La incubación fue detenida por adición de tampón Tris-HCl frío y filtración rápida a través de un filtro Schleicher-&-Schuell-GF52 o Whatman-GF/B pretratado con polietilenimina al 0,2%.

B. Resultados

La afinidad de los compuestos analizados fue evaluada como inhibición de la unión específica del radioligando a los receptores 5-HT_{1A} (IC_{50}), usando el programa de ajuste de curvas no lineales Allfit (De Lean et al., *Am. J. Physiol.* 235, E97-E102 (1978)). El valor IC_{50} fue convertido en una constante de afinidad (Ki) por la ecuación de Cheng & Prusoff (Cheng Y. C., Prusoff W. H., *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099-3108 (1973)). Los resultados reportados en la Tabla 1 indican que los compuestos de la invención analizados tienen una alta afinidad por el receptor 5-HT_{1A}.

475

TABLA 1

Afinidad de unión por los receptores 5-HT_{1A}

Datos expresados como Ki (nM)

Compuesto	Afinidad
1	3,3
1 (+)	0,2
2	0,3
3	8,4
4	0,7
5	10,7
7	31,2
8	10,3
9	9,6
11	40,8
12	47,5
14	82,0
15	8,9
18	2,8
20	38,6
24A	12,9
24A1	2,6
24A3	5,4

476

Tabla 1 (Cont.)

Compuesto	Afinidad
24A4	9,3
26	47,9
31	12,8
32	2,8
33	47,7
34	18,9
35A9	39,6
35A12	9,5
35A13	4,0
35A18	3,0
35A19	5,2
35A21	18,2
35A23	3,1
35A24	11,6
35A25	10,1
35A26	3,1
35A29	31,1
35A32	20,0
35A34	12,3
35A35	6,2
35A36	2,4
36	15,6

477

Tabla 1 (Cont.)

Compuesto	Afinidad
38	17,3
43	5,0
44	30,0
46	11,2
48	17,7
50	41,0
53	24,2
54	51,0
55	2,4
56	3,6
57	2,3
59	45,7
60A	10,1
60A1	8,1
60A4	18,5
60A8	12,2
60A9	6,5
60A10	31,6
60A11	10,6
62A	43,4
62A2	15,6
62A3	5,7

Tabla 1 (Cont.)

Compuesto	Afinidad
62°5	31,2
63	42,9
64	23,9
67	29,4
68A	9,2
68°1	23,9
68°2	13,9
68°3	7,1
68°4	4,7
68°5	4,0
68°6	14,2
68°9	24,6
68A11	6,8
68A12	2,6
68A13	5,3
68A19	4,1
68A20	30,7
68A23	42,8
68A24	32,9
68A28	34,4
68A30	23,8
68A31	41,8

Tabla 1 (Cont.)

Compuesto	Afinidad
68A32	19,4
68A33	13,3
68A34	24,9
68A36	10,7
68A38	24,4
68A39	6,8
68A40	7,5
68A41	49,1
68A42	19,8
68A43	42,7
68A44	20,7
68A45	8,6
68A46	34,9
68A47	17,1
68A49	18,7
68A50	27,3
68A51	15,6
68A52	18,3
68A54	41,4
68A55	14,3
68A56	26,8
68A57	33,0

480

Tabla 1 (Cont.)

Compuesto	Afinidad
68A59	46,5
68A61	19,7
68A63	8,7
68A64	13,4
68A66	19,6
68A67	9,1
68A68	7,5
68A69	4,2
68A70	5,3
68A71	23,5
68A73	17,9
68A74	41,4
69A	7,3
69A1	17,5
69A2	24,0
69A3	9,3
69A5	15,7
69A7	36,0
69A8	39,5
69A9	25,5
69A10	13,5
69A11	10,4

481

Tabla 1 (Cont.)

Compuesto	Afinidad
69A12	2,1
69A13	21,3
70°	7,8
70A1	18,8
70A2	18,8
70A3	15,2
70A4	20,9
70A5	40,3
70A6	4,7
71A	35,7
71A1	15,2
71A2	92,0
71A3	40,6
71A4	45,9
71A5	45,0
72A3	47,2
72A6	3,2
72A7	4,6
72A8	31,6
72A11	7,7
72A13	7,8
72A17	38,5

Tabla 1 (Cont.)

Compuesto	Afinidad
72A18	11
72A20	5,4
72A23	24,6
72A25	15,3
72A26	19,6
72A29	28,1
72A30	10,9
72A39	39,1
72A40	19,8
72A51	15,0
72A53	6,1
72A56	10,1
72A57	6,4
72A65	15,5
72A66	10,2
72A68	38,6
72A69	3,9
72A81	25,5
72A84	15,7
72A85	3,6
72A86	4,3
72A87	3,9

483

Tabla 1 (Cont.)

Compuesto	Afinidad
72A89	34,7
72A93	7,8
72A94	10,0
73A6	18,1
73A13	8,1
74A	17,6
74A1	2,0
74A5	2,0
74A8	5,9
74A9	38,3
75A	3,2
75A2	10,1
75A3	14,0
75A4	14,6
75A5	2,6
75A6	4,3
75A7	5,4
75A8	17,0
75A9	16,1
75A10	26,4
75A11	17,1
75A15	27,7

Tabla 1 (Cont.)

Compuesto	Afinidad
76A1	5,4
76A2	5,1
76A3	5,0
76A4	3,9
76A5	12,4
76A6	5,5
76A7	8,5
76A8	19,2
76A10	21,5
76A11	4,5
76A12	8,0
76A13	2,3
76A15	8,1
77A1	24,2
77A5	13,1
79	4,5
85	41,2
86A	18,2

Ejemplo 93: Efectos sobre las contracciones rítmicas de vaciado de la vejiga inducidas por el llenado de la vejiga en ratas anestesiadas.

A. *Método:*

Se usaron ratas Sprague-Dawley hembras que pesaban 225-275 g (Crl: CDo Br, Charles River Italia). Los animales fueron alojados con libre acceso a alimento y agua y mantenidos en un ciclo forzado de 12 horas alternadas de luz-oscuridad a 22-24°C durante al menos una semana, excepto durante el experimento. La actividad sobre las contracciones rítmicas de vaciado de la vejiga fue evaluada de acuerdo con el método de Dray (Dray J., *Pharmacol. Methods*, 13:157, 1985), con algunas modificaciones como en Guarneri (Guarneri, *Pharmacol. Res.* 27:173, 1993). En breve, las ratas fueron anestesiadas por inyección subcutánea de 1,25 g/kg (5 ml/kg) de uretano, después de lo cual la vejiga urinaria fue cateterizada a través de la uretra usando una tubería de polietileno PE 50 llena con suero fisiológico. El catéter fue amarrado en su lugar con una ligadura aproximadamente del orificio uretral externo y fue conectado a transductores de presión convencionales (Statham P23 ID/P23 XL). La presión intravesical fue exhibida continuamente en un registrador de gráficos (Battaglia Rangoni KV 135 con un amplificador DCI/TI). Enseguida, la vejiga fue llenada a través del catéter de registro con volúmenes

crecientes de suero fisiológico caliente (37°C), hasta que se produjeron contracciones reflejas de vaciado de la vejiga (habitualmente 0,8-1,5 ml). Para la inyección intravenosa de los compuestos bioactivos, una tubería de polietileno PE 50 llena con suero fisiológico fue insertada en la vena yugular.

A partir del cistometrograma, se evaluó el número de contracciones registradas 15 minutos antes (valores basales) y después del tratamiento, y también la amplitud media de estas contracciones (altura media de los picos en mm de Hg).

Debido a que la mayoría de los compuestos producían un efecto que era de aparición relativamente rápida y llevaba a un cese total de las contracciones de la vejiga, la bioactividad fue estimada convenientemente midiendo la duración de la inmovilidad de la vejiga (o sea, la longitud del tiempo durante el cual no se producían contracciones). También se registró el número de los animales analizados que presentaban una reducción en el número de contracciones mayor que el 30% del observado en el período basal.

Para comparar la potencia de los compuestos analizados para inhibir las contracciones de vaciado de la vejiga, las dosis equieficaces que daban como resultado la desaparición de las contracciones por un tiempo de 10 minutos (ED_{10min}) fueron calculadas mediante regresión lineal, usando el método de cuadrados mínimos. Las dosis extrapoladas que inducían una reducción en el número de contracciones mayor que

el 30% en el 50% de las ratas tratadas (ED_{50}) fueron evaluadas por el método de Bliss (Bliss C. I., *Quart J. Pharm. Pharmacol.* 11, 192-216, 1938).

B. Resultados

La rápida distensión de la vejiga urinaria en ratas anestesiadas con uretano produjo una serie de contracciones rítmicas de vaciado de la vejiga, cuyas características han sido descritas (Maggi et al., *Brain Res.* 380:83, 1986; Maggi et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 230: 500, 1984). La frecuencia de estas contracciones está relacionada con el brazo aferente sensorial de la micción refleja y con la integridad del centro de la micción, en tanto que su amplitud depende de la función del brazo eferente reflejo. En este sistema modelo, los compuestos que actúan principalmente sobre el sistema nervioso central (tal como la morfina) causan un bloqueo en la contracción de vaciado, en tanto que los fármacos que actúan a nivel del músculo detrusor, tal como la oxibutinina, disminuyen la amplitud de las contracciones de la vejiga.

Los resultados obtenidos después de la administración de compuestos de la técnica anterior y compuestos de la invención se presentan en la Tabla 2.

Los compuestos de la invención fueron claramente superiores a los estándares de referencia, particularmente con

respecto a los valores ED_{50} que son indicadores de la frecuencia urinaria.

La oxibutinina sólo disminuyó la amplitud de las contracciones de una manera dependiente de la dosis, con un valor ED_{50} (la dosis extrapolada que induce una reducción del 30% de la amplitud de las contracciones en el 50% de las ratas tratadas) de 240 μg/kg. O sea, la oxibutinina no provoca un cese de las contracciones de la vejiga. Este efecto de reducción de la amplitud característico de la oxibutinina, que potencialmente puede causar menor contractibilidad de la vejiga y la retención indeseable de orina residual en la vejiga después de la micción, no es una característica de los compuestos de la invención.

TABLA 2

Efectos sobre las contracciones rítmicas de vaciado de la vejiga después de la administración intravenosa

Los datos representan los valores ED_{10min} (la dosis extrapolada que induce 10 minutos de desaparición de las contracciones), los valores ED_{50} (frecuencia) (las dosis extrapoladas que inducen una reducción del número de contracciones >30% en el 50% de las ratas tratadas), y los valores ED_{50} (amplitud) (las dosis extrapoladas que inducen una

reducción del 30% de la amplitud de las contracciones en el 50% de las ratas tratadas).

Compuesto	ED_{10min} µg/kg	ED_{50} (frecuencia) µg/kg	ED_{50} (amplitud) µg/kg
Ej. 1	107	64	n.a.
Ej. (+)-1	72	24	n.a.
Ej. 2	383	172	n.a.
Ej. 3	80	20	n.a.
Flavoxato	>10000	2648	n.a.
Oxibutinina	7770	>10000	240

n.a. = no activo; reducción no significativa de la altura de los picos.

Ejemplo 94: Efecto sobre los parámetros cistométricos en ratas conscientes después de la administración oral.

A. Método:

Se usaron ratas Sprague-Dawley machos [Crl: CD° (SD) BR] de 300-400 g, suministradas por Charles River Italia. Los animales fueron alojados con libre acceso a alimento y agua y mantenidos en un ciclo forzado de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad a 22-24°C de temperatura, excepto durante el experimento. Para cuantificar los parámetros urodinámicos en

490

ratas conscientes, se efectuaron estudios cistometrográficos de acuerdo con el procedimiento reportado anteriormente (Guarneri et al., Pharmacol. Res. 24: 175, 1991).

En breve, las ratas fueron anestesiadas por administración intraperitoneal de 3 ml/kg de solución de equitensina (pentobarbital 30 mg/kg e hidrato de cloral 125 mg/kg) y colocadas en posición supina. Se efectuó una incisión en la línea media de aproximadamente 10 mm de longitud en la pared abdominal limpia y rasurada. La vejiga urinaria fue liberada suavemente de los tejidos adheridos, fue vaciada y después canulada mediante una incisión en el cuerpo de la vejiga, usando una cánula de polietileno (de 0,58 mm de diámetro interno y 0,96 mm de diámetro externo), que fue suturada permanentemente con hilo de seda. La cánula fue exteriorizada a través de un túnel subcutáneo en el área retroescapular, donde fue conectada a un adaptador de plástico con el fin de evitar el riesgo de que fuera removida por el animal. Para las pruebas con fármaco, las ratas fueron utilizadas un día después de la implantación.

En el día del experimento, las ratas fueron colocadas en jaulas Bollman modificadas, o sea jaulas restrictivas que eran lo suficientemente grandes como para permitir que las ratas adoptaran una postura acuclillada normal, pero lo suficientemente angostas como para impedir que se dieran vuelta. Después de un período de estabilización de

491

aproximadamente de 20 minutos, la punta libre de la cánula de la vejiga fue conectada a través de un tubo con forma de T a un tranductor de presión (Statham P23XL) y a una bomba peristáltica (Gilson minipuls 2), para la infusión continua de suero fisiológico caliente (37°C) a la vejiga urinaria, a una velocidad constante de 0,1 ml/minuto. La señal de presión intraluminal durante la infusión de suero fisiológico dentro de la vejiga fue registrada continuamente en un polígrafo (Rectigraph-8K San-ei con un amplificador BM614/2 de Biomedica Mangoni) y, a partir del cistometrograma, se evaluaron dos parámetros urodinámicos: capacidad de volumen de la vejiga (BVC) y presión de micción (MP). La BVC (en ml) se define como el volumen de suero fisiológico infundido dentro de la vejiga necesario para inducir la contracción del detrusor seguida por la micción. La MP (en mm de Hg) se define como la presión intravesical máxima causada por la contracción durante la micción. Los valores basales de BVC y MP fueron evaluados como la media de los valores observados en los cistometrogramas registrados en un período inicial de 30-60 minutos. En este punto del ensayo, la infusión fue interrumpida y los compuestos de prueba fueron administrados por vía oral mediante un tubo al estómago. La infusión en la vejiga se reinició y los cambios en la BVC y la MP fueron evaluados a partir de los valores medios obtenidos en los cistometrogramas observados durante 1, 2, 3, 4 y 5 horas después del tratamiento. Los compuestos fueron

492

administrados en un volumen de 2 ml/kg y grupos de animales de control recibieron la misma cantidad de vehículo (0,5% de metocel en agua) por vía oral.

Análisis estadístico

Todos los datos fueron expresados como media ± error estándar. Los datos de curso en el tiempo fueron analizados por software S.A.S./STAT, versión 6.12. La diferencia entre el efecto del tratamiento con vehículo y con agente activo fue evaluada por: General Linear Model Procedure - Repeated Measures Analysis of Variance: Univariate test of Hypotheses for within Subject Effects - Analysis of Variance of Contrast Variables [Procedimiento de modelo lineal general - Análisis de varianza de medidas repetidas: Prueba univariable de hipótesis para efectos dentro del sujeto - Análisis de varianza de variables de contraste]. En las figuras, los datos fueron reportados como porcentaje de cambios *versus* los valores basales.

B. Resultados:

El curso en el tiempo de los efectos de las dosis administradas de los compuestos analizados se presenta en las Figuras 1 y 2. El compuesto del Ejemplo 1, administrado a un nivel de 3 mg/kg p.o., probó ser eficaz para aumentar la

493

capacidad de volumen de la vejiga, sin efectos significativos sobre la presión de micción (Figura 1).

Por el contrario, la administración oral de 3 mg/kg de oxibutinina indujo un aumento leve y no significativo de la BVC en comparación con el grupo de control. Además, esta dosis redujo mucho los valores de presión de micción, y las diferencias con los animales de control fueron en todo momento estadísticamente significativas (Figura 2).

Ejemplo 95: Inhibición de la estereotipia (pisadas rítmicas con las patas delanteras) inducida por 8-OH-DPAT en ratas (antagonismo post-sináptico).

A. Método:

El efecto inhibidor de los antagonistas del receptor 5-HT_{1A} sobre las pisadas con las patas delanteras estereotipadas inducidas en ratas por inyección subcutánea de 8-OH-DPAT, fue evaluado por el método de Tricklebank (Tricklebank et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 117: 15, 1985) con modificaciones menores como se describe más abajo.

Se usaron ratas Sprague-Dawley machos [Crl: CD° (SD) BR] que pesaban 150-175 g, de Charles River Italia. Los animales fueron alojados con libre acceso a alimento y agua y mantenidos en un ciclo forzado de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad a 22-24°C de temperatura. En el día del experimento,

494

las ratas fueron colocadas individualmente en contenedores de plástico transparente, 10-15 minutos antes de la administración del vehículo o los compuestos a analizar. Para la evaluación de la actividad antagónica después de la administración oral, los compuestos fueron administrados 0,5, 1 y 4 horas antes de la inducción de la estereotipia por 8-OH-DPAT (1 mg/kg por vía subcutánea). Las sesiones de observación duraban 30 segundos y comenzaron 3 minutos después del tratamiento con 8-OH-DPAT y se repitieron cada 3 minutos durante un período de 15 minutos.

Se registró la aparición del síntoma inducido por la estimulación post-sináptica de los receptores 5-HT_{1A}, y la intensidad fue calificada usando una escala de intensidad en que: 0 = ausente, 1 = equívoco, 2 = presente y 3 = intenso. Los puntajes conductuales para las ratas tratadas fueron acumulados durante todo el tiempo de observación (5 períodos de observación) y fueron expresados como valores medios de 4 ratas/dosis. El cambio en los valores medios de los animales tratados en comparación con el grupo de control (vehículo), expresado como porcentaje de inhibición, fue usado para cuantificar la actividad antagónica.

B. Resultados:

Los resultados se presentan en la Tabla 3. Estos resultados demuestran que el compuesto del Ejemplo 1, después de la administración oral de una dosis de 1 mg/kg, exhibe una

actividad antagónica post-sináptica del receptor 5-HT_{1A} significativa y de larga duración. Los resultados obtenidos después de la administración oral de 1 mg/kg de los enantiómeros del Ejemplo 1 se informan también en la Tabla 3. El (+)-enantiómero exhibe una inhibición significativa y completa del síntoma hasta 4 horas después de la administración, en tanto que la misma dosis del (-)-enantiómero resultó exenta de actividad. Los otros compuestos analizados, después de la administración oral de una dosis de 10 mg/kg, también exhibieron una actividad antagónica post-sináptica del receptor 5-HT_{1A} significativa y de larga duración.

TABLA 3

Inhibición de las pisadas con las patas delanteras inducidas por 8-OH-DPAT en ratas (antagonismo post-sináptico).

Compuesto	Dosis (mg/kg p.o.)	% Inhibición de las pisadas con las patas delanteras		
		0,5 hr	1 hr	4 hr
Ej. 1	1	91	91	96
Ej. (+)1	1	100	100	98
Ej. (-)1	1	19	5	9
18	10	98	92	92
24A1	10	100	100	100
24A3	10	100	93	100

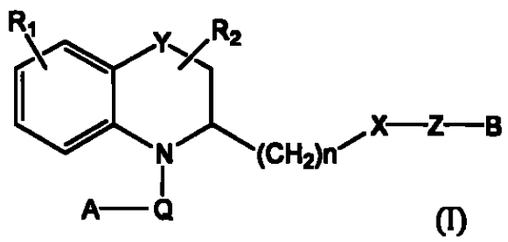
496

35A13	10	n.t.	95	100

n.t. = no se determinó

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general I:



(I)

donde

R_1 representa uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de hidrógeno y de halógeno y grupos hidroxi, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro, fenilo, fenilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido y NR_3R_4, donde cada uno de R_3 y R_4 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, acilo o alcoxicarbonilo;

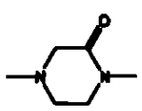
R_2 representa uno o dos sustituyentes seleccionados de átomos de hidrógeno y grupos alquilo;

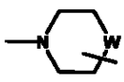
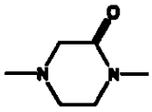
Y representa un grupo CH_2 o un enlace;

Q representa un grupo carbonilo, tiocarbonilo o sulfonilo;

A representa un grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclo, alquilamino, dialquilamino, arilamino o aralquilamino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

n es 1 ó 2;

X representa una porción amino seleccionada de   y $-N(R_5)-CH_2-$, donde R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o bencilo y W representa un enlace, un átomo de nitrógeno o un grupo CH, CH_2, C(CN)C(OH) ó $C(COCH_3)$ (cuando W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH, C(CN)C(OH) ó $C(COCH_3)$, el grupo Z-B se une al átomo W del anillo);

cuando X representa un grupo  ó  ,
Z representa un enlace, un átomo de oxígeno o azufre o un grupo CH_2, CH_2CH_2, CO, CHOH, OCH_2, NH, NHCO ó $NHCONHCH_2$, cuando X representa un grupo $-N(R_5)-CH_2-$, Z representa un grupo CH_2CH_2 ó CH_2O, ó Z y B juntos representan un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo; y

excepto lo dicho anteriormente, B representa un grupo arilo monocíclico o bicíclico o un heterociclo monocíclico o bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o un enantiómero, diastereómero, N-óxido, forma cristalina, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_1 representa un átomo de hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R_2 representa un átomo de hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde Y representa un grupo CH_2.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde Q representa un grupo carbonilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde n es 1.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde X representa un grupo 1,4-piperazin-di-ilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, donde Z representa un enlace.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde A representa un grupo ciclohexilo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde B representa un grupo arilo monocíclico o un heterociclo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde B representa un grupo 4-indolilo ó 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-ilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde B representa un grupo fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de flúor y cloro y grupos metoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, donde B representa un grupo 2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, cuyo compuesto es uno de los siguientes:
1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,
(+)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

(-)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina,

1-[2-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)-etil]-4-(2-metoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina,

1-[1-(2-etilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina,

1-[1-(3-metoxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina,

1-[1-(3-benciloxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina,

1-[1-(3-benciloxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(3-hidroxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-piperazina,

1-[1-(3-metoxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(3-isopropoxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(4-morfolinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-metil-4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(3-hidroxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-dimetilaminocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-etilaminocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-isoquinolinil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metoxifenil)-piperidina,

1-(7-benzofuranil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(2-etilbutanoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

503

1-(1-ciclohex-3-enilcarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-cicloheptanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclopentanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-benzoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina

1-(4-indolil)-4-(1-pentanoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

1-(1-ciclohexancarbonil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-6-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(3-bencilaminopropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(3-aminopropionil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-[1-(3-metilaminopropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(3-dimetilaminopropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-(1-anilinocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-(1-pirrolidincarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(6-bromo-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metil-4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-fenil-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,5-dimetoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metilfenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-trifluorometilfenil)-piperazina,

505

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,4-diclorofenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-hidroxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-isopropoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-fluoro-5-metilfenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,3-dimetil-4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-cloro-5-fluorofenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-piperazina,

1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)]-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-trifluorometoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-(2,5-diclorofenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxifenil)]-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-pirimidinil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(8-quinolinil)-piperazina,

1-(5-cloro-2-cianofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(5-ciano-2-metoxifenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina

1-(1-acetil-4-indolil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(7-indolil)-piperazina,

1-(3-ciano-4-indolil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,4-difluorobencil)-piperazina,

1-(2-bromobencil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,5-difluorobencil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-naftil)-piperazina,

1-(7-bromo-4-indolil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)-piperazina,

1-(2-clorobencil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(6-metoxi-2-piridil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,5-diclorobencil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-(1-piperidinocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-[1-(3-cianopropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(3-acetilaminopropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(3-carbamoilaminopropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-{1-[3-bis(acetilamino)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil}-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(6-cloro-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

(R)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-metil-4-indolil)-piperazina,

(Z)-1-[1-(4-hidroxiciclohexancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

(E)-1-[1-(4-hidroxiciclohexancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-2,3-dihidroindol-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(6-bromo-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-[1-(3-cianaminopropionil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(5-cloro-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

509

1-[5-cloro-1-(4-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(7-cloro-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

3-bencil-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina (diastereómero con Rf de TLC superior),

3-bencil-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina (diastereómero con Rf de TLC inferior),

1-(4-cloro-2-*i*-propoxifenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-[4-(2,1,3-benzotiadiazolil)]-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-etoxi-4-fluorofenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metoxi-4-hidroxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(7-metoxi-4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-pirazinil)-piperazina,

1-(2-ciano-4-nitrofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

510

1-[4-(2,1,3-benzoxadiazolil)]-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)]-piperazina,

1-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-piridil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[4-(6,7-dimetoxiquinazolinil)]-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-etil-4-indolil)-piperazina,

1-(2-bromo-5-metoxibencil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(4-cloro-2-etoxifenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-*i*-propoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(7-metil-4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metoxi-fenoxi)-piperidina,

1-[6-(5-acetil-2-tienil)-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-[1-ciclohexancarbonil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-8-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-pirrolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(4-dimetilaminobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(4-cianobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(2-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(4-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(3-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(5-benzo[1,3]dioxolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclopropilcarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-metilpropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-metoxiacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(2-ciclopropilacetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(3-metilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(2-furoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(5-isoxazolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(3-tetrahidrofurilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-tetrahidrofurilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(2-acetoxiacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-tienilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(3-tienilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(2-ciclohexilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(3-trifluorometilbenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(4-trifluorometilbenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(3-fenilpropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(4-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(4-fluorofenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(2,6-difluorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-metoxifenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(4-clorofenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-[2-(4-trifluorometilfenil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-piridilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

1-(4-indolil)-4-[1-(3-piridilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

1-(4-indolil)-4-[1-(4-piridilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina

1-[1-(3,5-dimetil-4-isoxazolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(2,2-dimetilpropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-[2-(3-piridil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(1-acetil-4-piperidinilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-[2-(2-tienilacetil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-[2-(3-tienilacetil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-[3-(3-piridilpropionil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-fenoxiacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-[2-(4-metoxifenilacetil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-fenilmetoxiacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-[2-(2-clorofenilacetil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-{1-[2-(N-benzoil-N-metil)-aminoacetil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil}-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(1-metil-3-indolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-[2-(4-dimetilaminofenilacetil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(5-benzo[1,3]dioxolilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-[2-(2-clorofenoxiacetil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-[2-(4-clorofenoxiacetil)]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

516

1-(4-indolil)-4-[1-(2-morfolino-5-piridilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(5-metil-4-isoxazolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(5-oxo-2-pirrolidinilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-metil-5-piperidinosulfonil-3-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-metil-5-morfolinosulfonil-3-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-{1-[1-(p-tolilsulfonil)-3-pirrolilcarbonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil}-piperazina

1-(4-indolil)-4-[1-(2-metil-5-dimetilsulfamoil-3-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-{1-[2-metil-5-(1-pirrolidinilsulfamoil)-3-furoil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil}-piperazina,

1-[(1-adamantilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(3-fenoxipropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-1-[1-(4-fenoxibutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-fluorofenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-trifluorometil-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(2-biciclo[2.2.2]octilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-1-[1-(4-fenilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(3-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(4-hidroxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(4-etoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(4-metilbenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-[(N-bencil-N-metanosulfonil)-2-aminoacetil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-(S)-5-oxopirrolidinilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-(R)-5-oxopirrolidinilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(3-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(4-fluoroanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(4-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-((1S)-1-feniletilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-((1R)-1-feniletilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina (diastereoisómero A),

1-(4-Indolil)-4-[1-((1R)-1-feniletilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina (mezcla 1:1 de diastereoisómeros),

1-(4-indolil)-4-[1-(1-metiletilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-(1-metilaminotiocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-bencilaminocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-feniletilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-(1-pentilaminocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-[1-(1,1-dimetiletilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[(4-metoxifenilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

519

1-(4-indolil)-4-[(4-metoxifenilmetilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(2-tienilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-(4-metilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(4-fluorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(4-cianofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(4-indolil)-4-[1-bencilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(1-*ter*-butoxicarbonilaminoacetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(3-*ter*-butoxicarbonilamino-propionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(1-*ter*-butoxicarbonil-3-indolil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil]-piperazina,

1-[1-(1-ter-butoxicarbonil-4-piperidilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(1-ter-butoxicarbonil-2R-pirrolidin-2-ilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-[1-(1-ter-butoxicarbonil-2S-pirrolidin-2-ilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-indolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(α-hidroxibencil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,6-dimetilfenil)-piperidina,

2-(4-clorofenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-fenilpiperidina,

4-benzoil-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-nitrofenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-trifluorometil-2-piridil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-nitrofenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,3-diclorofenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-ciano-2-piridil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3,4-diclorofenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-etilfenil)-piperazina,

1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(2-cianofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,4-dimetoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metiltiofenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-hidroxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,4-difluorofenil)-piperazina,

1-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(6-metil-2-piridil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-metilfenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-trifluorometilfenil)-piperazina,

1-(3-clorofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(2-clorofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-metoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

1-(4-acetilfenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-hidroxifenil)-piperazina,

1-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-metilfenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(5-trifluorometil-2-piridil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)-piperazina,

1-(5-ciano-2-piridil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metil-4-quinolinil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-bencilpiperidina,

1-(benzofuran-3-il)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluorofenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-fluorofenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-fluorofenil)-piperidina,

4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-trifluorometilfenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-trifluorometilfenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-[5-(2-furil)-2H-3-pirazolil]-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-metoxifenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-metoxifenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluorobenzoil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-bencilureido-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(4-metoxibencil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(4-fluorobencil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,3-diclorofenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,6-difluorofenil)-piperidina,

4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,5-dimetilfenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-metilfenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metilfenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3,5-difluorofenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,5-difluorofenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3,5-dimetilfenil)-piperidina,

4-(3-bromofenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina,

4-(2-bromofenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina,

4-(4-butoxifenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-fluorofenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(6-cloro-2-piridil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3,5-dicloro-4-piridil)-piperazina,

1-(4-aminofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

4-(3-clorofenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina,

4-(2-clorofenil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(2-piridil)-pirrolidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(2-tienil)-pirrolidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-fenilpirrolidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(2,4-dimetoxifenil)-pirrolidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(3-piridil)-pirrolidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-bencilpirrolidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(3,5-dimetoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(2-furil)-pirrolidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(4-metoxibencil)-pirrolidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(4-clorofenil)-pirrolidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(2-indolil)-pirrolidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-trifluorometilfenil)-piperidina,

1-ciclohexancarbonil-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-ciclohexancarbonil-2-[N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N-metil-aminometil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-ciclohexancarbonil-2-{N-[2-(2-clorofenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-ciclohexancarbonil-2-{N-[2-(2-trifluorometoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-ciclohexancarbonil-2-{N-[2-(4-indoliloxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-ciclohexancarbonil-2-{N-[2-(8-quinoliloxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-trifluorometil-4-quinolinil)-piperazina,

4-(1-bencimidazolil)-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-2-(4-metoxifenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,6-diclorofenil)-piperidina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-piridil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-quinolil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(7-metoxi-4-quinolil)-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(2-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(4-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(t-butilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-(1-pentilaminocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil)-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[(2-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[(3-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina,

1-(1-ciclohexilacetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-[1-(4-cianobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(4-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(4-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-[1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-[1-(2-clorofenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(1-metil-3-indolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina,

1-(1-cicloheptanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-(1-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil)-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-(1-bencilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil)-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(4-metilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(4-cianofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-[1-(4-fluorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-metil-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(3-metilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(3,3-dimetilbutanoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclopropilacetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(2-pirrolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(2-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(4-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(4-cianobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-[1-(1-acetil-4-piperidinilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(2-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(3-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(1-ciclobutilcarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(4-fenoxibutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-(1-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-bencilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-[1-(2-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(t-butilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(1-isoquinolinil)-4-[1-(3-metilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(1-isoquinolinil)-piperazina,

1-[1-(2-ciclopropilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(1-isoquinolinil)-piperazina,

1-(1-isoquinolinil)-4-[1-(2-pirrolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(2-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(1-isoquinolinil)-piperazina,

1-(1-isoquinolinil)-4-[1-(4-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(4-cianobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(1-isoquinolinil)-piperazina,

1-[1-(1-acetil-4-piperidilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(1-isoquinolinil)-piperazina,

1-(1-isoquinolinil)-4-[1-(2-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(1-isoquinolinil)-4-[1-(3-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

532

1-(1-ciclobutanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-isoquinolinil)-piperazina,

1-(1-isoquinolinil)-4-[1-(4-fenoxibutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(1-isoquinolinil)-4-(1-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-bencilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-isoquinolinil)-piperazina,

1-(1-isoquinolinil)-4-[1-(2-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(t-butilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(1-isoquinolinil)-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(3-metilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

4-[1-(2-ciclopropilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(2-pirrolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(2-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(4-metoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

4-[1-(4-cianobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(2-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(3-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

4-(1-ciclobutanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(4-fenoxibutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-(1-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-bencilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(2-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(t-butilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

4-[1-(1-acetil-4-piperidilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(2,2-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

534

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(1-trifluorometilciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(biciclo[2.2.2]oct-2-ilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina,

1-(1-ciclopentanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(4-fluorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(3-fenilpropenoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-[3-(4-fluorofenil)-propenoil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(3-metil-2-tienilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(3-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(2-metil-3-furoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

535

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-[5-metil-4-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-furoil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(5-metil-4-isoxazolcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-[1-(4-acetil-2-pirrolcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazina,

2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-(3-metilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-(3,3-dimetilbutanoil)-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-ciclopropilacetil-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-(2-pirrolilcarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-(2-furoil)-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-(4-metoxibenzoil)-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-(1-acetil-4-piperidilcarbonil)-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-(2-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-(3-tienilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-ciclobutanocarbonil-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-(4-fenoxibutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-bencilsulfonil-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-(2-metilanilinocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-(t-butilcarbamoil)-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

1-(1-ciclohexancarbonil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-trifluorometanosulfoniloxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-isopropil-4-indolil)-piperazina,

1-(6-*ter*-butoxicarbonilamino-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(1-metoximetil-4-indolil)-piperazina,

537

1-(1-ciclohexancarbonil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclopentilcarbonil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(6-amino-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(2-metoxi-4-metilfenil)-piperazina,

1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-ciclohexancarbonil-2-{N-[3-(2-metoxifenoxi)-propil]-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-ciclohexancarbonil-2-{N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

4-ciano-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-fenil-piperidina,

4-bencil-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-hidroxi-piperidina,

4-benciloxi-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina,

4-benzoilamino-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperidina,

4-acetil-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-fenil-piperidina,

1-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

2-{N-[2-(3-clorofenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

2-{N-[2-(4-clorofenoxi)-etil]-N-metil-aminometil}-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

2-{N-bencil-N-[2-(2-metoxifenoxi)-etil]-aminometil}-1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-ciclohexancarbonil-2-[N-metil-N-(3-fenilpropil)-aminometil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-(4-ciano-2-trifluorometoxifenil)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxi-anilino)-piperidina,

1-(3H-1,2,3-benzotriazol-4-il)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1H-1,3-benzodiazol-4-il)-4-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-ciclohexancarbonil-2-{N-[2-(2-piridiloxi)-etil]-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-ciclohexancarbonil-2-{N-metil-N-[2-(2-piridiloxi)-etil]-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

1-ciclohexancarbonil-2-{N-metil-N-[3-(2-metoxifenil)-propil]-aminometil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolina,

4-benzoil-1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(1-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-3-oxo-4-fenilpiperazina,

1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-(1-hexanoil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-pentafluoropropionil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(3,3,3-trifluoropropionil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina,

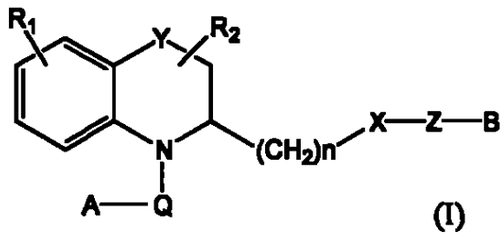
(Z)-1-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-4-[1-(4-hidroxi-ciclohexancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil]-piperazina, y

1-(1-ciclohexancarbonil-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperazina.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o un enantiómero, diastereómero, N-óxido, forma cristalina, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

540

RESUMEN



(I)

Los compuestos de fórmula (I) son útiles para tratar los trastornos del tracto urinario. En los compuestos I, R_1 = uno o más sustituyentes seleccionados entre H, halógeno, OH, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, NO_2, nitro, fenilo, fenilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, NR_3R_4 (R_3 y R_4 son H, alquilo, acilo o alcoxicarbonilo); R_2 = uno o dos sustituyentes seleccionados de H y alquilo; Y = CH_2 o un enlace; Q = CO, CS ó SO_2; A = alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclo, alquilamino, dialquilamino, arilamino o aralquilamino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; n es 1 ó 2; X = una porción amino seleccionada del grupo de la fórmula (a), (b) y -$N(R_5)$-CH_2-(R_5 = H, metilo, bencilo; W = enlace, N, CH, CH_2, C(CN)C(OH) ó $C(COCH_3)$ (cuando W representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH, C(CN)C(OH) ó $C(COCH_3)$, el grupo Z-B se une al átomo W del anillo); cuando X es (a) o (b), Z = enlace, O, S, CH_2, CH_2CH_2, CO, CHOH, OCH_2, NH, NHCO ó $NHCONHCH_2$, pero cuando X es un grupo -$N(R_5)$-CH_2-, Z representa un grupo CH_2CH_2

541

ó CH_2O, ó Z y B juntos representan un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo; y B es un grupo arilo monocíclico o bicíclico o un heterociclo monocíclico o bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

542

CISTOMETRIA EN RATAS CONCIENTES: Ejemplo 1 (□) 3 mg/kg p.o. (n=10)
(○) vehiculo (n=11)

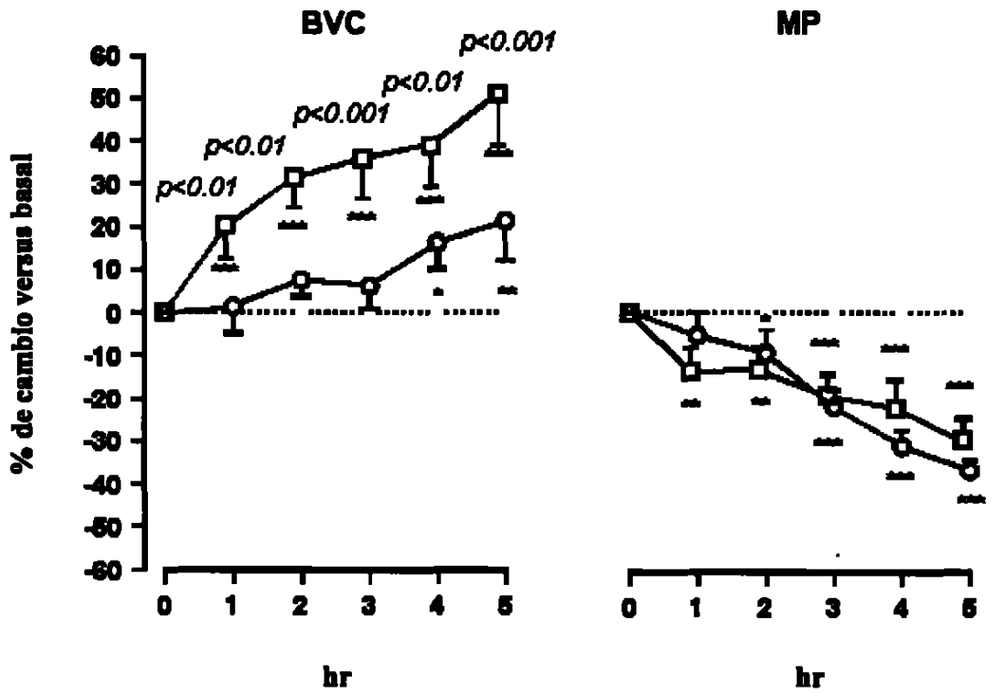


Fig. 1

543

CISTOMETRIA EN RATAS CONCIENTES: oxybutynin (□) 3 mg/kg p.o. (n=7)
(○) vehiculo (n=7)

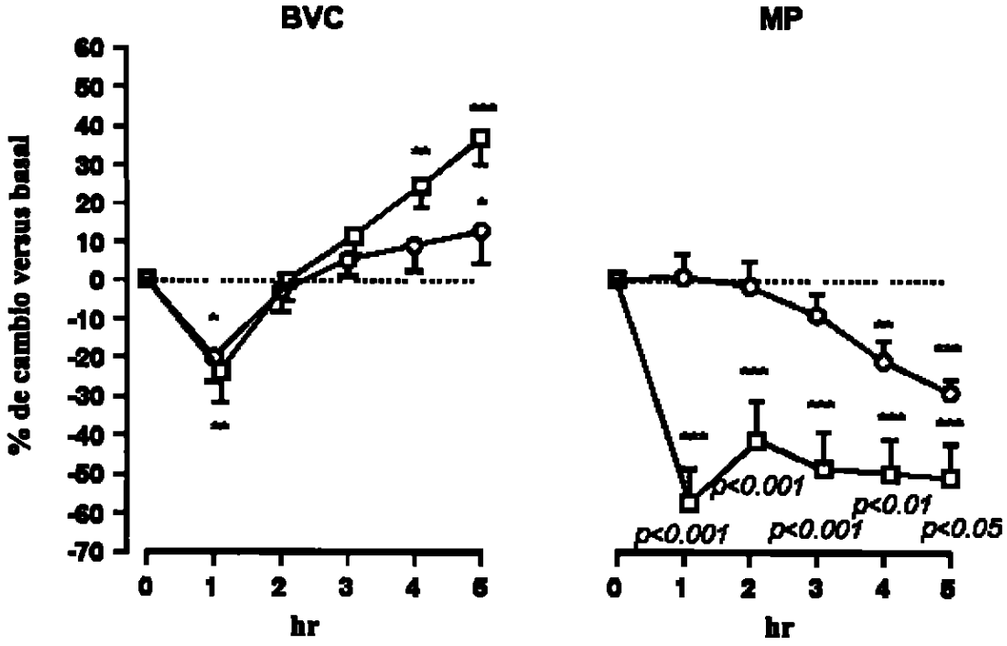


Fig. 2

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

P C T

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia de registro del Solicitante o del Agente	PARA TOMAR ACCIÓN ADICIONAL	Véase la Notificación de la Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No.	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)
PCT/EP02/11282	07.10.2002	05.10.2001

Clasificación de Patente Internacional (CIP) o Clasificación nacional y CIP

C07D401/12

Solicitante

RECORDATI S.A. et al

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.

2. Este reporte consiste de un total de 4 hojas, incluyendo esta carátula.

☐ Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos, los cuales han sido enmendados y son la base para este reporte y/o las hojas que contienen las rectificaciones hechas ante esta Autoridad. (Véase la Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten de un total de hojas.

3. Este reporte contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes incisos:

I ☒ Base del reporte

II ☐ Prioridad

III ☐ Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, actividad inventiva, o aplicabilidad industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración motivada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que soportan tal declaración.

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional.

Fecha de presentación de la solicitud	Fecha en la que se completa este reporte
22.04.2003	10.06.2003
Nombre y dirección para envío por correo de la Autoridad del examen preliminar internacional Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	Oficial Autorizado Deutsch, W Teléfono No. +49-89 2399-8261

I. Base del reporte

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (las hojas substitutas que han sido proporcionadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14, son denominadas en este reporte como "originalmente presentadas" y no se anexan al reporte ya que éstas no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).):

Descripción, páginas:
1-175 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:
1-15 como se presentaron originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente fueron disponibles o proporcionados a esta Autoridad en el idioma en el cual se presentó la solicitud internacional, a no ser que se indique de otro modo bajo este inciso.

Estos elementos fueron disponibles o proporcionados a esta Autoridad en el siguiente idioma _____ el cual es:

☐ el idioma de una traducción proporcionada para fines de búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b)).

☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3 (b))

☐ el idioma de la traducción proporcionada para fines del examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos descrita en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma impresa.

☐ Presentada junto con la solicitud internacional en forma legible en computadora.

☐ Proporcionada subsecuentemente a esta autoridad en forma escrita.

☐ Proporcionada subsecuentemente a esta autoridad en forma legible en computadora.

☐ Ha sido proporcionada la declaración de que el listado de secuencias escrito, subsecuentemente proporcionado, no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó.

☐ Ha sido proporcionada la declaración de que la información registrada en forma legible en computadora es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han dado como resultado la cancelación de:

☐ la descripción, páginas:

☐ las reivindicaciones, Nos.:

☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido redactado como si (algunas de) las enmiendas no hubieran sido realizadas, ya que éstas han sido consideradas como más allá de la descripción como se presentó (Regla 70.2(c)).
(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe ser referida bajo el inciso 1 y anexada a este reporte)

6. Observaciones adicionales, si es necesario:

546

Solicitud internacional No.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL PCT/EP02/11282

V. Declaración motivada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva o posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración

1. DECLARACIÓN

NOVEDAD (N)
Sí: Reivindicaciones 1-15
No: Reivindicaciones

ACTIVIDAD INVENTIVA(IS)
Sí: Reivindicaciones 1-15
No: Reivindicaciones

POSIBILIDAD DE APLICACIÓN INDUSTRIAL (IA)
Sí: Reivindicaciones 1-15
No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

V

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: EP-A-0 846 683 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 10 Junio 1998 (1998-06-10)

D2: FR-A-2 729 144 (SMITHKLINE BEECHAM LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES) 12 Julio 1996 (1996-07-12)

D3: WO 99 06382 A (RECORDATI S.A., CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL COMPANY) 11 Febrero 1999 (1999-02-11)

D4: WO 99 06383 A (RECORDATI S.A., CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL COMPANY) 11 Febrero 1999 (1999-02-11)

Novedad

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de aquellos de acuerdo a D1 a través de la presencia del grupo A-Q.

Los compuestos son considerados como una selección novedosa de los compuestos de acuerdo a la reivindicación 1 de D2, mientras que éstos difieren de los ejemplos 1 y 3 de D2 a través de la condición de que cuando X representa un grupo $-N(R_5)-CH_2-$, Z representa un grupo $-CH_2CH_2$ o $-CH_2O-$.

Los compuestos de la presente solicitud difieren de aquellos de acuerdo a D3 y D4 a través del biciclo que tiene un grupo benzo fusionado al anillo que contiene nitrógeno, saturado, y a través del grupo que enlaza el grupo bicíclico y X

Actividad Inventiva

D3 ó D4 son considerados como representantes de la técnica anterior más parecida, ya que éstas se refieren a los compuestos que son útiles en el tratamiento del tracto urinario.

El problema subyacente de la invención es considerado como la provisión de compuestos, que tienen la actividad de acuerdo a D3 y D4.

En vista de las diferencias estructurales entre aquellas de los compuestos reclamados y aquellos de D3 y D4, la persona experta no habría llegado a los compuestos reclamados.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11282

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/12 A61K31/47 A61K31/404 A61P13/00 C07D215/12
C07D215/18 C07D215/20 C07D405/12 C07D215/40 C07D215/42
C07D215/26 C07D401/06 C07D417/12 C07D413/12 C07D409/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 846 683 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 10 June 1998 (1998-06-10) example 61	1,15
X	FR 2 729 144 A (SMITHKLINE BEECHAM LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES) 12 July 1996 (1996-07-12) examples 1,3	1,15
A	WO 99 06382 A (RECORDATI S.A., CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL COMPANY) 11 February 1999 (1999-02-11) claims	1,15
A	WO 99 06383 A (RECORDATI S.A., CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL COMPANY) 11 February 1999 (1999-02-11) claims	1,15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 March 2003	25/03/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Van Bijlen, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11282

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D413/08 C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D409/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 March 2003	

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Van Bijlen, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/11282

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 846683	A	10-06-1998	EP	0846683	A1	10-06-1998
			AT	205830	T	15-10-2001
			AU	736597	B2	02-08-2001
			AU	4684197	A	04-06-1998
			BR	9705509	A	14-03-2000
			CA	2220649	A1	03-06-1998
			CN	1349989	A	22-05-2002
			CN	1188111	A ,B	22-07-1998
			CZ	9703769	A3	17-06-1998
			DE	69706813	D1	25-10-2001
			DE	69706813	T2	04-04-2002
			DK	846683	T3	05-11-2001
			ES	2163086	T3	16-01-2002
			HK	1011859	A1	14-06-2002
			HR	970653	A1	31-10-1998
			HU	9702315	A2	28-06-1999
			JP	3045988	B2	29-05-2000
			JP	10168060	A	23-06-1998
			KR	257947	B1	01-07-2000
			NO	975541	A	04-06-1998
			NZ	329271	A	23-12-1998
			PL	323447	A1	08-06-1998
			PT	846683	T	28-02-2002
			RU	2184112	C2	27-06-2002
			SG	71062	A1	21-03-2000
			TR	9701488	A2	22-06-1998
			US	6359138	B1	19-03-2002
			ZA	9710653	A	03-06-1998
FR 2729144	A	12-07-1996	FR	2729144	A1	12-07-1996
WO 9906382	A	11-02-1999	IT	MI971862	A1	01-02-1999
			IT	MI971863	A1	01-02-1999
			AU	9256498	A	22-02-1999
			WO	9906382	A1	11-02-1999
			EP	1000045	A1	17-05-2000
			JP	2001512110	T	21-08-2001
			US	6271234	B1	07-08-2001
WO 9906383	A	11-02-1999	IT	MI971861	A1	01-02-1999
			AU	9157698	A	22-02-1999
			WO	9906383	A1	11-02-1999
			EP	1000046	A1	17-05-2000
			JP	2001512111	T	21-08-2001

552

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional
PCT/EP 02/11282

A. CLASIFICACIÓN DEL ASUNTO RELACIONADO

CIP 7 C07D401/12 A61K31/47 A61K31/404 A61P13/00 C07D215/12
C07D215/18 C07D215/20 C07D405/12 C07D215/40 C07D215/42
C07D215/26 C07D401/06 C07D417/12 C07D413/12 C07D409/08

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o tanto la clasificación nacional como la CIP.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)

CIP 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados).

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
X	EP 0 846 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 10 Junio 1998 (1998-06-10) ejemplo 61	1,15
IX	FR 2 729 144 A (SMITHKLINE BEECHAM LABORATORIES PHARMACEUTIQUES) 12 Julio 1996 (1996-07-12) ejemplos 1,3	1,15
A	WO 99 06382 A (RECORDATI S.A., CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL COMPANY) 11 Febrero 1999 (1999-02-11) reivindicaciones	1,15
A	WO 99 06383 A (RECORDATI S.A., CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL COMPANY) 11 Febrero 1999 (1999-02-11) reivindicaciones	1,15

☐ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C.

☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

* Categoría especial de los documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular

"E" Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

"L" documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención

"X" documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

"Y" documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica

"&" Documento miembro de la familia de patentes

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
12 Marzo 2003	25/03/2003

Nombre y domicilio postal de la ISA	Funcionario autorizado
Oficina Europea de Patentes, PB 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl Fax. (+31-70) 340-3016	Van Bijien, H

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

553

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional
PCT/EP 02/11282

A. CLASIFICACIÓN DEL ASUNTO RELACIONADO
CIP 7 C07D413/08 C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D409/14

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o tanto la clasificación nacional como la CIP.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)

Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyan en los campos buscados.

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados).

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.

☐ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C.

☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

* Categoría especial de los documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular

"E" Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

"L" documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención

"X" documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

"Y" documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica

"&" Documento miembro de la familia de patentes

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
12 Marzo 2003	

Nombre y domicilio postal de la ISA	Funcionario autorizado
Oficina Europea de Patentes, PB 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl Fax. (+31-70) 340-3016	Van Bijien, H

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información de miembros de familia de patente

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/11282

554

Documento de Patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
EP 846683 A	10-06-1998	EP	0846683	A1	10-06-1998
		AT	205830	T	15-10-2001
		AU	736597	B2	02-08-2001
		AU	4684197	A	04-06-1998
		BR	9705509	A	14-03-2000
		CA	2220649	A1	03-06-1998
		CN	1349989	A	22-05-2002
		CN	1188111	A,B	22-07-1998
		CZ	9703769	A3	17-06-1998
		DE	69706813	D1	25-10-2001
		DE	69706813	T2	04-04-2002
		DK	846683	T3	05-11-2001
		ES	2163086	T3	16-01-2002
		HK	1011859	A1	14-06-2002
		HR	970653	A1	31-10-1998
		HU	9702315	A2	28-06-1999
		JP	3045988	B2	29-05-2000
		JP	10168060	A	23-06-1998
		KR	257947	B1	01-07-2000
		NO	975541	A	04-06-1998
		NZ	329271	A	23-12-1998
		PL	323447	A1	08-06-1998
		PT	846683	T	28-02-2002
		RU	2184112	C2	27-06-2002
		SG	71062	A1	21-03-2000
		TR	9701488	A2	22-06-1998
		US	6359138	B1	19-03-2002
		ZA	9710653	A	03-06-1998
FR 2729144 A	12-07-1996	FR	2729144	A1	12-07-1996
WO 9906382 A	11-02-1999	IT	M1971862	A1	01-02-1999
		IT	M1971863	A1	01-02-1999
		AU	9256498	A	22-02-1999
		WO	9906382	A1	11-02-1999
		EP	1000045	A1	17-05-2000
		JP	2001512110	T	21-08-2001
		US	6271234	B1	07-08-2001
WO 9906383 A	11-02-1999	IT	M1971861	A1	01-02-1999
		AU	9157698	A	22-02-1999
		WO	9906383	A1	11-02-1999
		EP	1000046	A1	17-05-2000
		JP	2001512111	T	21-08-2001

555 4

PCT

PETITORIO

El abajo firmante solicita que la presente solicitud internacional sea procesada de acuerdo al Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Para uso de la Oficina receptora solamente

PCT/EP02/11282 No. de Solicitud Internacional
(07.10.02) 07 OCTUBRE 2002 Fecha de presentación internacional
OFICINA EUROPEA DE PATENTES SOLICITUD INTERNACIONAL DEL PCT Nombre de la oficina receptora y "Solicitud Internacional de PCT

Referencia de archivo del solicitante o agente (si se desea) (12 caracteres máximo) R013.037

Cuadro No. I TITULO DE LA INVENCIÓN

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LAS VÍAS URINARIAS

Cuadro No. II SOLICITANTE

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia)

Recordati S.A.
Piazza Boffolora, 4
6830 Chiasso
Suiza

☐ Esta persona es también inventor

No. de teléfono

No. de facsímil

No. de teleimpresora

No. de registro de Agente, con la Oficina,

Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:
CH	CH

Esta persona es solicitante para los propósitos de: ☐ todos los países designados ☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América solamente ☐ los países indicados en el cuadro complementario

Cuadro No. III SOLICITANTES ADICIONALES Y/O INVENTORES (ADICIONALES)

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia)

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica SpA
Via Matteo Civitali, 1
20148 Milán
Italia

Esta persona es:

☒ solicitante solamente

☐ solicitante e inventor

☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)

Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:
IT	IT

Esta persona es Solicitante para Los propósitos de: ☐ todos los países designados ☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América solamente ☒ los países indicados en el cuadro complementario

☒ Solicitantes adicionales y/o inventores (adicionales) se indican en una hoja de continuación.

Cuadro No. IV AGENTE O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA

La persona identificada posteriormente es/ha sido citada para actuar en nombre del(los) solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes como: ☒ agente ☐ representante común

(Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país.)

SERJEANTS
25 The Crescent
King Street
Leicester LE1 6RX
Reino Unido

No. de teléfono
+44 116 233 2626

No. de facsímil
+44 116 233 0551

No. de teleimpresora

No. de registro de Agente, con la Oficina,

☐ Marque este recuadro cuando ningún agente o representante común es/haya sido citado y el espacio anterior se usa en su lugar para indicar una dirección especial a la cual se debe enviar la correspondencia.

556

Continuación del recuadro No. III SOLICITANTES ADICIONALES Y/O INVENTORES (ADICIONALES)

Si ninguno de los subcuadros siguientes se utiliza, esta hoja no debe ser incluida en el petitorio

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia)	Esta persona es:
LEONARDI, Amedeo Via Poliziano, 16 20154 Milán Italia	☐ solicitante solamente ☐ solicitante e inventor ☒ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)

Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:

Esta persona es solicitante para los propósitos de	☐ todos los países designados	☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América	☐ los Estados Unidos de América solamente	☐ los países indicados en el cuadro complementario

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia)	Esta persona es:
MOTTA, Gianni Via Ungaretti, 10 20030 Barlassina Italia	☐ solicitante solamente ☐ solicitante e inventor ☒ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)

Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:

Esta persona es solicitante para	☐ todos los países designados	☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América	☐ los Estados Unidos de América solamente	☐ los países indicados en el cuadro complementario

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia)	Esta persona es:
RIVA, Carlo Via Walder, 10 21100 Varese Italia	☐ solicitante solamente ☐ solicitante e invento ☒ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)

Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:

Esta persona es solicitante para	☐ todos los países designados	☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América	☐ los Estados Unidos de América solamente	☐ los países indicados en el cuadro complementario

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia).	Esta persona es:
TESTA, Rodolfo Via Pertini, 3/8 20060 Vignate Italia	☐ solicitante solamente ☐ solicitante e inventor ☒ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)

Estado (esto es, país) de nacionalidad:	Estado (esto es, país) de residencia:

Esta persona es solicitante para los propósitos de	☐ todos los países designados	☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América	☐ los Estados Unidos de América solamente	☐ los países indicados en el cuadro complementario

☒ Solicitantes adicionales y/o inventores (adicionales) se indican en una hoja de continuación.

Continuación del recuadro No. III SOLICITANTES ADICIONALES Y/O INVENTORES (ADICIONALES)

Si ninguno de los subcuadros siguientes se utiliza, esta hoja no debe ser incluida en el petitorio

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia)

CORBBETT, Jeff W.
6427 Pepperidge Circle
Portage
Michigan 49024
Estados Unidos de América

Esta persona es:

☐ solicitante solamente

☐ solicitante e inventor

☒ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)

Estado (esto es, país) de nacionalidad:

Estado (esto es, país) de residencia:

Esta persona es solicitante para los propósitos de ☐ todos los países designados ☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América solamente ☐ los países indicados en el cuadro complementario

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia)

Esta persona es:

☐ solicitante solamente

☐ solicitante e inventor

☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)

Estado (esto es, país) de nacionalidad:

Estado (esto es, país) de residencia:

Esta persona es solicitante para ☐ todos los países designados ☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América solamente ☐ los países indicados en el cuadro complementario

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia)

Esta persona es:

☐ solicitante solamente

☐ solicitante e invento

☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)

Estado (esto es, país) de nacionalidad:

Estado (esto es, país) de residencia:

Esta persona es solicitante para ☐ todos los países designados ☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América solamente ☐ los países indicados en el cuadro complementario

Nombre y dirección: Apellido, seguido por nombre propio; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir código postal y nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de residencia del solicitante (es decir, el país) si no es indicado a continuación el estado de residencia).

Esta persona es:

☐ solicitante solamente

☐ solicitante e inventor

☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no llenar lo que sigue)

Estado (esto es, país) de nacionalidad:

Estado (esto es, país) de residencia:

Esta persona es solicitante para los propósitos de ☐ todos los países designados ☐ todos los países designados excepto los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América solamente ☐ los países indicados en el cuadro complementario

☐ Solicitantes adicionales y/o inventores (adicionales) se indican en una hoja de continuación.

Cuadro No. V DESIGNACIÓN DE ESTADOS

Las siguientes designaciones se hacen mediante la presente bajo la regla 4.9(a) (marque los cuadros aplicables; se debe marcar por lo menos uno):

☒ **AP Patente ARIPO:** KE Kenia, LS Lesoto, MW Malawi, SD Sudan, SZ Suazilandia, UG Uganda y cualquier otro estado el cual sea un estado Contratante del Protocolo de Harare y del PCT.

☒ **EA Patente Euroasiática:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Bielorrusia, KG Kyrgyzstán, KZ Kazakstán, MD República de Moldovia, RU Federación Rusa, TJ Tajikistán, TM Turkmenistán y cualquier otro estado el cual sea un Estado Contratante de la Convención Euroasiática de Patentes y del PCT

☒ **EP Patente Europea:** AT Austria, BE Bélgica, CH y LI Suiza y Liechtenstein, DE Alemania, DK Dinamarca, ES España, FI Finlandia, FR Francia, GB Reino Unido, GR, Grecia, IE Irlanda, IT Italia, LU Luxemburgo, MC Mónaco, NL Holanda, PT Portugal, SE Suecia y cualquier otro estado el cual sea un estado contratante de la Convención de Patentes Europea y del PCT.

☒ **OA Patente OAPI:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF República Centro Africana, CG Congo, CI Costa de Marfil, CM Camerún, GA Gabón, GN Guinea, ML Mali, MR Mauritania, NE Nigeria, SN Senegal, TD Chad, TG Togo y cualquier otro país el cual sea un estado miembro de la OAPI y un estado contratante del PCT (si se desea otra forma de protección o de tratamiento, precisarla sobre la línea punteada GO Guinea Ecuatorial.=

Patente Nacional (si se desea otra forma de protección o de tratamiento, precisarla sobre la línea punteada)

Patente Nacional

☒ AE Emiratos Árabes Unidos	☒ GM Gambia	☒ NZ Nueva Zelanda
☒ AG Antigua y Barbados	☒ HR Croacia	☒ OM Oman
☒ AL Albania	☒ HU Hungría	☒ PH Filipinas
☒ AM Armenia	☒ ID Indonesia	☒ PL Polonia
☒ AT Austria	☒ IL Israel	☒ PT Portugal
☒ AU Australia	☒ IN India	☒ RO Rumania
☒ AZ Azerbaijan	☒ IS Islandia	☒ RU Federación Rusa
☒ BA Bosnia y Herzegovina	☒ JP Japón	☒ SD Sudán
☒ BB Barbados	☒ KE Kenia	☒ SE Suecia
☒ BG Bulgaria	☒ KG Kirguistán	☒ SG Singapur
☒ BR Brasil	☒ KP República democrática Popular de Corea	☒ SI Eslovenia
☒ BY Bielorrusia	☒ KR República de Corea	☒ SK Eslovaquia
☒ CA Canadá	☒ KZ Kazakstán	☒ SL Sierra Leona
☒ CH y LI Suiza y Liechtenstein	☒ LC Santa Lucía	☒ TJ Tajikistán
☒ CN China	☒ LK Sri Lanka	☒ TM Turkemistán
☒ CO Colombia	☒ LR Liberia	☒ TN Túnez
☒ CR Costa Rica	☒ LS Lesotho	☒ TR Turquía
☒ CU Cuba	☒ LT Lituania	☒ TT Trinidad y Tobago
☒ CZ República Checa	☒ LU Luxemburgo	☒ TZ República Unida de Tanzania
☒ DE Alemania	☒ LV Letonia	☒ UA Ucrania
☒ DK Dinamarca	☒ MA Marruecos	☒ UG Uganda
☒ DM República Dominicana	☒ MD República de Moldavia	☐ US Estados Unidos de América
☒ DZ Argelia	☒ MG Madagascar	☒ UZ Uzbekistán
☒ EC Ecuador	☒ MK Macedonia	☒ VN Vietnam
☒ EE Estonia	☒ MN Mongolia	☒ YU Yugoslavia
☒ ES España	☒ MW Malawi	☒ ZA Sudáfrica
☒ FI Finlandia	☒ MX México	☒ ZM Zambia
☒ GB Reino Unido	☒ MZ Mozambique	☒ ZW Zimbabwe
☒ GD Grenada	☒ NO Noruega	
☒ GE Georgia	☒ San Vicente y las Granadinas	
☒ GH Ghana		

Recuadros reservados para designar Estados (para los propósitos de una Patente nacional) los cuales se han vuelto parte del PCT después de la expedición de esta hoja:

Además de las designaciones hechas anteriormente, la solicitante también hace bajo la regla 4.9(b) todas las designaciones las cuales serían permitidas bajo el PCT, excepto las designaciones de:_____ El solicitante declara que aquellas designaciones adicionales están sujetas a confirmación y que cualquier designación la cual no sea confirmada antes de la expiración de los 15 meses a partir de la fecha de prioridad será considerada como abandono por el solicitante en la expiración de aquel límite de tiempo. (*La confirmación de una designación consiste de la presentación de una notificación que especifique aquella designación y el pago de las cuotas de designación y confirmación. La confirmación debe llegar a la Oficina receptora dentro del límite de tiempo de 15 meses.*)

Cuadro suplementario.. *Si no se utilizase el cuadro suplementario no será necesario incluir esta hoja en el petitorio.*

Si cualquiera de los Cuadros, el espacio es insuficiente para proporcionar toda la información: en tal caso, escribir "continuación del Cuadro No. ..." [indicar el número del Cuadro] y proporcionar la información de la misma manera que es requerido de acuerdo a las capturas del Cuadro en el cual el espacio fue insuficiente, en particular:

i) si hay más de dos personas como solicitantes y/o inventores y no se cuenta con una "hoja de continuación" que esté disponible: en tal caso, escribir "Continuación del Cuadro No. III" e indicar para cada persona adicional el mismo tipo de información que es requerido en el Cuadro No. III. El país del domicilio indicado en este Cuadro es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no es indicado abajo el Estado de residencia;

ii) si en el Cuadro Nº II o en los subcuadros del Cuadro No III, se ha marcado el Cuadro "los Estados indicados en el cuadro suplementario": en tal caso, escribir "Continuación del Cuadro No. II" o "Continuación del Cuadro No. III" o "Continuación de los Cuadros Nos. II y III" (como pueda ser el caso), indicar el nombre del o de los solicitantes involucrados y, junto a cada nombre tal, el o los Estados o países (y/o donde sea aplicable, la patente ARIPO, Eurasiática, Europea u OAPI) para los propósitos de los cuales la persona nombrada es el solicitante;

iii) si en el Cuadro No II o en cualquiera de los subcuadros del Cuadro No III, el inventor o el solicitante e inventor no es inventor a los fines de todos los Estados designados o de los Estados Unidos de América. En tal caso, escribir "Continuación del Cuadro No. II" o "Continuación del Cuadro No. III" o "Continuación de los Cuadros No. II y No. III" (como pueda ser el caso), indicar el nombre de o de los inventores y, junto a cada nombre tal, el o los Estados o países (y/o donde sea aplicable, la patente ARIPO, Eurasiática, Europea u OAPI) para los propósitos de los cuales la persona nombrada es el inventor;

iv) si además del mandatario o mandatarios indicados en el Cuadro Nº IV, hubiese mandatarios adicionales; en tal caso, escribir "Continuación del Cuadro No. IV" e indicar para cada agente adicional el mismo tipo de información que es requerida en el Cuadro No. IV.

v) si, en el Cuadro Nº V, el nombre de cualquier Estado (o de la OAPI) esta acompañado de la mención "patente de adición" o "certificado de adición", o si, en el Cuadro No V. el nombre de los Estados Unidos de América está acompañado de la mención "continuación " o "continuación en parte". en tal caso escribir "continuación del cuadro No. V" y el nombre de cada estado involucrado (u OAPI), y después del nombre de cada Estado tal (u OAPI), el número del título principal o solicitud madre y la fecha de otorgamiento del título principal o presentación de la solicitud madre o principal.

vi) si en el cuadro No. VI, existen más de tres solicitudes previas cuya prioridad es reclamada: en tal caso escribir "continuación del cuadro No. VI" e indicar para cada solicitud previa adicional, el mismo tipo de información que se requiere en el cuadro No. VI.

vii) si en el Cuadro No. VI, la primera solicitud es una solicitud ARIPO: en tal caso, escribir "continuación del cuadro No. VI", especificar el número del inciso correspondiente a esa primera solicitud, e indicar al menos un país miembro de la Convención de París par la Protección de la Propiedad Industrial o un miembro de la Organización Mundial de Comercio para la cual esa primera solicitud fue presentada

2. Si con respecto a la declaración de designación precautoria contenida en el Cuadro V, el solicitante desea excluir a cualquier País o países del alcance de esa declaración: en tal caso, escribir "Designación(es) excluida(s) de la declaración de designación precautoria" e indicar el nombre o el código de dos letras de cada País así excluido

3. Si el solicitante reclama, respecto de cualquier Oficina designada, el beneficio de disposiciones de la legislación nacional relativas a las divulgaciones no oponibles o excepciones a la falta de novedad: en tal caso escribir "declaración concerniente a las descripciones no oponibles o excepciones para falta de novedad" y proporcionar esa declaración abajo.

Continuación de las Casillas II y III

Recordati S.A. es el Solicitante para todos los estados asignados incluyendo una Patente Europea para todas las designaciones excepto Italia

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica SpA es el Solicitante para una Patente Europea designada en Italia

560

Cuadro No. VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD Las reivindicaciones de prioridad adicionales se indican en el recuadro complementario
☐

La prioridad de la(s) siguiente(s) solicitud(es) anterior(es) se reivindica mediante la presente:

Fecha de Presentación de la solicitud anterior *(día/mes/año)*	Número de solicitud anterior	Donde la solicitud anterior es:		
		solicitud internacional: país	solicitud regional:* oficina regional	solicitud internacional Oficina receptora
Inciso (1) 05 Octubre 2001 (05.10.2001)	M12001A 002060	IT		
Inciso (2)				
Inciso (3)				
Inciso (4)				
Inciso (5)				

☐ Son indicadas las reivindicaciones de prioridad adicionales en la Casilla Suplementaria

La Oficina Receptora es requerida para preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud(es) anterior (únicamente si la solicitud anterior fue presentada con la Oficina la cual para los propósitos de la presente solicitud es la Oficina receptora) identificada abajo como inciso(s):

☐ todos los incisos ☐ inciso (1) ☐ inciso (2) ☐ inciso (3) ☐ inciso (4) ☐ inciso (5) ☐ otro, ver Casilla Suplementaria

* Donde la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, es indispensable indicar en la Casilla Suplementaria al menos un país que es parte de la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial para la cual esa solicitud anterior fue presentada (Regla 4.10(b)(ii). Ver casilla suplementaria.

Cuadro No. VII AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA) (Si dos o más Autoridades de Búsqueda Internacional son competentes para llevar a cabo la búsqueda internacional, indique la Autoridad escogida; se puede utilizar el código de dos letras:)
ISA/

Petición para usar resultados de búsqueda previa; referencia a esa búsqueda (*si ha sido llevada a cabo una búsqueda previa o solicitado de la Autoridad de Búsqueda Internacional)*:
Fecha (día/mes/año): Número: País (u oficina regional):

Casilla No. VIII DECLARACIONES

Las siguientes declaraciones están contenidas en las casillas Nos. VIII (i) a (v) (marcar las casillas aplicables abajo e indicar en la columna derecha el número de cada tipo de declaración:		Número de Declaraciones
☐ Casilla No. VIII (i)	Declaración respecto a la identidad del inventor :	
☐ Casillas No. VIII (ii)	Declaración respecto al título del solicitante, a la fecha de presentación Internacional, para solicitar y para ser otorgado una patente :	
☐ Casillas No. VIII (iii)	Declaración respecto al título del solicitante, respecto a la fecha de Presentación internacional, para reclamar la prioridad de la primera solicitud :	
☐ Casilla No. VIII (iv)	Declaración de inventoria (únicamente para fines de designación de los Estados Unidos de América) :	
☐ Casilla No. VIII (v)	Declaración de la descripción no perjudicial o excepciones que carecen de novedad:	

561

Cuadro No. IX LISTA DE VERIFICACIÓN: IDIOMA DE PRESENTACIÓN

Esta solicitud internacional contiene los siguientes números de hojas:

(a) los siguientes números de hoja en forma de papel:

Petitorio	: 7
Descripción (excluyendo parte del listado de secuencias)	: 175
Reivindicaciones	: 31
Extracto	: 2
Dibujos	: 2
listado de secuencia parte de la descripción	: —
Sub-total de Hojas	: 217
Parte de la descripción reservada al listado de secuencias (*nombre real de hojas si esta parte es depositada bajo forma de papel, ya sea o no igualmente depositada bajo forma descifrable, por ordenador; ver b) después):*	—
Número total de hojas	: 217

(b) para del listado de secuencias de la descripción presentada en forma legible en computadora

(i) ☐ únicamente (bajo la Sección 801(a)(i))

(ii) ☐ además es presentada en forma de papel (bajo la Sección 801(a)(ii))

Tipo y número de portadores (disco flexible, cederrón, CD-R u otros) de la cual parte del listado de secuencias está contenido (*copias adicionales para ser indicadas bajo el ítem 9(ii), en la columna derecha*):

Esta solicitud internacional está acompañada por el (los) siguiente(s) inciso(s) marcado(s) a continuación:

Número de Incisos:

1. ☐ Hoja de cálculo de derechos :
2. ☐ poder del apoderado firmado por separado
3. ☐ copia del poder general de abogado
4. ☐ copia de poder general de abogado; número de referencia, si lo hay
5. ☐ declaración que explique carencia de firma
6. ☐ documentos de prioridad identificada en la casilla No. VI como el inciso(s):
7. ☐ Traducción de la solicitud internacional al (idioma)
8. ☐ indicaciones separadas concernientes a los micro-organismos depositados u otros materiales biológicos
9. ☐ lista de secuencias en forma legible en computadora (indicar también el tipo y número de portador (disco flexible, cederrón, CD-R u otros))
   (i) ☐ copia enviada para fines de la búsqueda internacional bajo la Regla 13ter únicamente (y no como parte de la solicitud internacional siguiente)
   (ii) ☐ (*únicamente donde se marca la casilla (b)(i) o (b)(ii) en la columna izquierda*) copias adicionales incluyendo, donde sea aplicable, la copia para fines de la búsqueda internacional bajo la Regla 13ter
   (iii) ☐ junto con la declaración relevante para la identidad de la copia o copias con parte del listado de secuencias mencionada en la columna izquierda
10. ☐ otro (*especificar*)

Figura de los dibujos los cuales deben acompañar el extracto:	Idioma de presentación de la Solicitud internacional: Inglés

Cuadro No. IX FIRMA DEL SOLICITANTE O AGENTE

Enseguida de cada firma, indique el nombre de la persona que firma y la capacidad en la cual la persona firma (si tal capacidad no es obvia de la lectura del petitorio).

(Rúbrica)
Ian E McKelvey for Serjeants

Para uso de la Oficina receptora solamente

1. Fecha del recibo real de la solicitud internacional alegada: 07 OCTUBRE 2002 (07.10.02)	2. Dibujos
3. Fecha corregida del vencimiento del recibo real a los documentos o dibujos recibidos posteriormente pero a tiempo que complementan la solicitud internacional alegada:	☒ recibidos: ☐ no recibidos:
4. Fecha del recibo a tiempo de las correcciones requeridas bajo el artículo 11(2) del PCT:	
5. Autoridad de Búsqueda Internacional especificada por la solicitante: ISA/	6. ☐ Transmisión de copia de búsqueda retardada hasta que la cuota de búsqueda sea pagada

Para uso de la Oficina Internacional solamente

Fecha del recibo de la copia de registro por la Oficina Internacional:

562
562

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04048886 00000000 Folios: 562
Fecha (AMD): 2004-05-04 16:54:33
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ MODELO DE UTILIDAD	( )	(X)
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(✓)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
Descripción de la invención.	( )	(✓)
Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	(✓)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	( )	( )
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: Claudia M Nova.

Fecha:

566
563

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
RECORDATI S.A.

Oficio N° 05552

ASUNTO:

Radicación N°	04-040886
Solicitud internacional	PCT/EP02/11282
Fecha inicio fase nacional	30/06/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 11 JUN. 2004
202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 3B-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia