

62

18

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

05-7427

54. TITULO

ANTAGONISTAS DE MCHR1R

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/49

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE. SUECIA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

100-399

PETITORIO

AS: 95.973



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiador: 05007427 00000000 Folios: 141
Fecha (AND): 2005-01-28 16:48:28
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

08-feb-2005

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-1-51 85 Sodertalje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

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 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Asim Kumar Ray, Emma Margareta Sigfridsson, Anna Stina Maria Linusson, Pernilla Marie Sandberg, Tord Inghardt, Anette Marie Svensson, Kay Brickmann

ver folio 152

Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2003/002884 Fecha 04-07-2003

Publicación Internacional No. WO 2004/004726 A1 Fecha 15-01-2004

Título (54): ANTAGONISTAS DE MCHR1R

7 Clasificación Internacional (51) _____

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de
Origen

SE

(32) Fecha

08-07-2002

(31) Número de Solicitud

0202134-3

9 Comprobante de pago No. 04-96.639 y 05-637

Fecha 27-01-2005

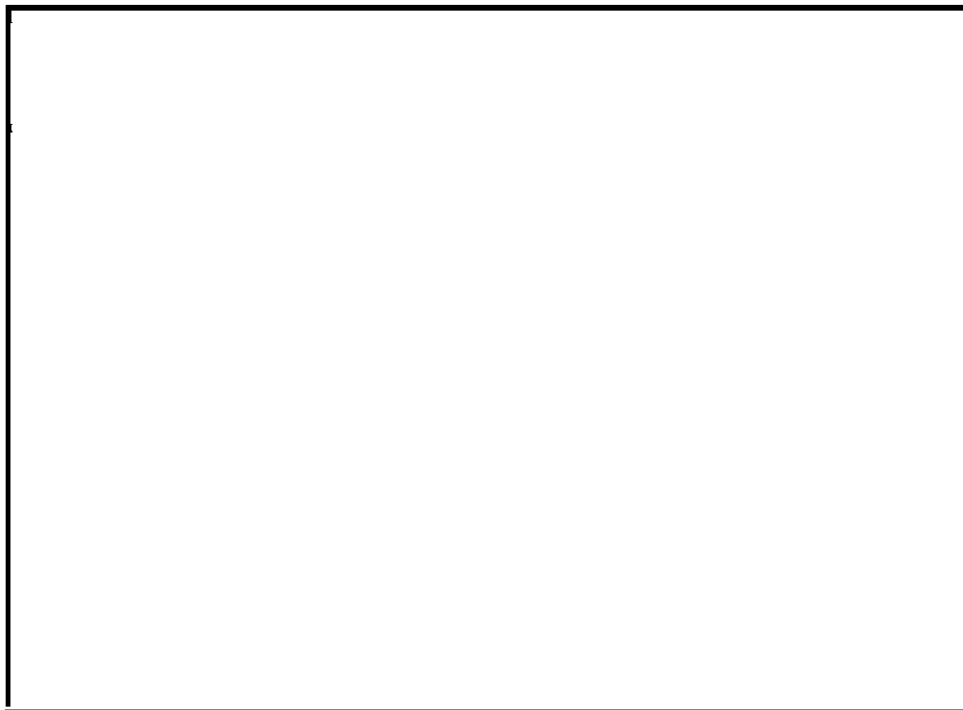
2
P

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia Autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ 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.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

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

73

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 96,639
FECHA : DICIEMBRE 14 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05007427 00000000
Folios: 143
Fecha (IMP): 2005-01-20 16:48:20
Trabaja : 013 PCI-PATENT 379 FASE NOCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28028763	14/12/2004	16,520,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

21
443

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174087-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 637
FECHA : ENERO 4 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05007427 00000000 Folios: 143
Fecha (MM): 2005-01-20 16:40:20
Trámite : 01. PCI-PATENT 379 FASE NCTI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-0010-6	28028773	04/01/2005	1,747,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	21,000.00
	TOTAL :	21,000.00

SON: VEINTIUNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 January 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/004726 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/47,
C07D 215/38, 409/12, 401/12, 407/12, A61K 31/4709,
A61P 3/04, 25/00(21) International Application Number:
PCT/GB2003/002884

(22) International Filing Date: 4 July 2003 (04.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

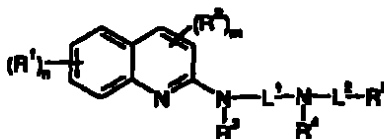
(30) Priority Data:
0202134-3 8 July 2002 (08.07.2002) SE:(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH, GM,
GR, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW only): ASTRAZENECA
AB [SE/SE]; Soderulje, S-151 85 (SE).(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIM
ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): RAY, Ashu, Kumar
[IN/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal
(SE). SIGFRIDSSON, Emma, Margareta [SE/SE];
AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
LINUSSON, Anna, Söna, Maria [SE/SE]; AstraZeneca
R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). SANDBERG,
Pernilla, Marie [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal,
S-431 83 Mölndal (SE). INGELHARDT, Tord [SE/SE];
AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
SVENSSON, Anette, Marie [SE/SE]; AstraZeneca R &
D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). BRICKMANN, Kay
[DE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal
(SE).(74) Agent: ASTRAZENECA, Global-Intellectual-Property,
Mersey, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10
4TG (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, GH, GM,
GR, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(Continued on next page)

(34) Title: MCHIR ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I), wherein R^1 represents a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro; n represents 0 or 1; R^2 represents a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro or a C_{1-6} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro; m represents 0 or 1; R^3 represents H or a C_{1-6} alkyl group; L^1 represents an alkylene chain $(CH_2)_r$ in which r represents 2 or 3 or L^1 represents a cyclohexyl group wherein the two nitrogens bearing R^3 and R^4 , respectively, are linked to the cyclohexyl group either via the 1,3 or the 1,4 positions of the cyclohexyl group or L^1 represents a cyclopentyl group wherein the two nitrogens bearing R^3 and R^4 , respectively, are linked to the cyclopentyl group via the 1,3 position of the cyclopentyl group and additionally when R^3 represents 9, 10-methanocanthracen-9(10H)-yl the group $-L^1-N(R^4)-$ together represents a piperidyl ring which is linked to L^2 through the piperidyl nitrogen and to $N-R^3$ via the 4 position of the piperidyl ring with the proviso that when R^3 represents 9, 10-methanocanthracen-9(10H)-yl then r is only 2; R^4 represents H or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted by one or more of the following: an aryl group or a heteroaryl group; L^2 represents a bond or an alkylene chain $(CH_2)_s$ in which s represents 1, 2 or 3 wherein the alkylene chain is optionally substituted by one or more of the following: a C_{1-6} alkyl group, phenyl or heteroaryl; R^5 represents aryl, a heterocyclic group or a C_{2-6} cycloalkyl group which is optionally fused to a phenyl or to a heteroaryl group, as well as optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts thereof; with provision, processes for preparing such compounds, their use in the treatment of obesity, psychiatric disorders, cognitive disorders, memory disorders, schizophrenia, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders such as dementia, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease and pain related disorders and to pharmaceutical compositions containing them.



(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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, 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

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.

MCHIR ANTAGONISTS

Field of invention

The present invention relates to certain *N*-cycloalkyl, aryl or heteroaryl *N'*-quinolin-2-yl alkyldiamines of formula I, to processes for preparing such compounds, to their use in the treatment of obesity, psychiatric and neurological disorders, and to pharmaceutical compositions containing them.

Background of the invention

Melanin concentrating hormone (MCH) is a cyclic peptide that was first isolated from fish over 15 years ago. In mammals, MCH gene expression is localised to the ventral aspect of the zona incerta and the lateral hypothalamic area (Breton et al, Molecular and Cellular Neurosciences, vol. 4, 271-284 (1993)). The latter region of the brain is associated with the control of behaviours such as eating and drinking, with arousal and with motor activity (Baker, B., Trends Endocrinol. Metab. 5: 120-126(1994), vol. 5, No. 3, 120-126 (1994)). Although the biological activity in mammals has not been fully defined, recent work has indicated that MCH promotes eating and weight gain (US 5,849,708). Thus, MCH and its agonists have been proposed as treatments for anorexia nervosa and weight loss due to AIDS, renal disease, or chemotherapy. Similarly, antagonists of MCH can be used as a treatment for obesity and other disorders characterised by compulsive eating and excessive body weight. MCH projections are found throughout the brain, including the spinal cord, an area important in processing nociception, indicates that agents acting through MCH1r, such as compounds of formula I, will be useful in treating pain.

Two receptors for MCH (MCH1r (Shimomura et al. Biochem Biophys Res Commun 1999 Aug 11;261(3):622-6) & MCH2r (Hilol et al. J Biol Chem. 2001 Jun 8;276(23):20125-9)) have been identified in humans, while only one (MCH1r) is present in rodent species (Tan et al. Genomics. 2002 Jun;79(6):785-92). In mice lacking MCH1r, there is no increased feeding response to MCH, and a lean phenotype is seen, suggesting that this receptor is

responsible for mediating the feeding effect of MCH (Marsh et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Mar 5;99(5):3240-5). In addition, MCH receptor antagonists have been demonstrated to block the feeding effects of MCH (Takekawa et al. Eur J Pharmacol. 2002 Mar 8;438(3):129-35), and to reduce body weight & adiposity in diet-induced obese rats (Borowaky et al. Nat Med. 2002 Aug;8(8):825-30). The conservation of distribution and sequence of MCH1r suggest a similar role for this receptor in man and rodent species. Hence, MCH receptor antagonists have been proposed as a treatment for obesity and other disorders characterised by excessive eating and body weight.

10 US 3,020,283 discloses that certain *N,N'*-bis lepid-2-yl 1,*x*-diamino C_{1-x} alkanes where *x* is an integer from 2 to 12 and *N,N'*-bis lepid-2-yl diaminocycloalkanes are useful as anthelmintics.

US 5,093,333 discloses certain *N*-substituted (cyclicaminoalkyl) 2-aminoquinolines which
15 are useful for treating hypofunction of the cholinergic system and therefore useful in treating dementias involving the cholinergic system.

US 4,203,988 discloses certain pyridinyl and quinolinyl ureas which are useful in treating gastric secretion.

20

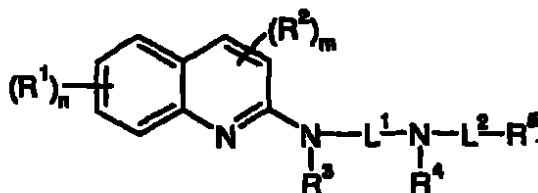
WO99/55677 discloses 2-(aminoalkylamino)quinolin-4-ones which are useful as anti-bacterial agents.

WO02/58702 discloses substituted 2-(aminoalkyl amino) quinolines which are antagonists
25 of angiotensin II which are alleged to be useful in treating cardiovascular diseases characterised by excessive or abnormal vasoconstriction and myocardial dysfunction and also in diseases of the CNS for example addiction, schizophrenia, anxiety and depression and metabolic diseases such as diabetes.

The present invention provides compounds that are MCH1r antagonists which are useful in treating obesity and related disorders, psychiatric disorders, neurological disorders and pain.

Description of the invention

The invention relates to compounds of the general formula (I)



wherein

R^1 represents a C_{1-4} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro or a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;

n represents 0 or 1;

R^2 represents a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro or a C_{1-4} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro ;

m represents 0 or 1;

R^3 represents H or a C_{1-4} alkyl group;

L^1 represents an alkylene chain $(CH_2)_r$ in which r represents 2 or 3 or L^1 represents a cyclohexyl group wherein the two nitrogens bearing R^3 and R^4 , respectively, are linked to the cyclohexyl group either via the 1,3 or the 1,4 positions of the cyclohexyl group or L^1 represents a cyclopentyl group wherein the two nitrogens bearing R^3 and R^4 , respectively, are linked to the cyclopentyl group via the 1,3 position of the cyclopentyl group and

additionally when R^5 represents 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl the group $-L^1-N(R^4)-$ together represents a piperidyl ring which is linked to L^2 through the piperidinyll nitrogen and to $N-R^3$ via the 4 position of the piperidyl ring with the proviso that when R^5 represents 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl then r is only 2;

R^4 represents H or a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by one or more of the following: an aryl group or a heteroaryl group;

L^2 represents a bond or an alkylene chain $(CH_2)_s$ in which s represents 1, 2 or 3 wherein the alkylene chain is optionally substituted by one or more of the following: a C_{1-4} alkyl group, phenyl or heteroaryl;

R^5 represents aryl, a heterocyclic group or a C_{3-6} cycloalkyl group which is optionally fused to a phenyl or to a heteroaryl group;

as well as optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts, thereof;

with a first proviso that when n is 0, and m is 1 and R^2 is methyl located at the 4-position of the quinoline ring, and R^3 is H and R^4 is H and L^1 is $(CH_2)_2$ or $(CH_2)_3$ or 1,4-cyclohexyl, and L^2 is a bond then R^5 is not 4-methylquinolin-2-yl;

and with a second proviso that when n is 0, and m is 0 or 1 and R^2 is a C_{1-3} alkoxy group located at the 4-position of the quinoline ring, and R^3 is H or a C_{1-3} alkyl group and R^4 is H or a C_{1-3} alkyl group and L^1 is $(CH_2)_3$ and L^2 is methylene optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups or phenyl then R^5 is not phenyl, thienyl or indolyl optionally substituted by one, two or three C_{1-4} alkyl groups or halo.

The term "aryl" as used herein means phenyl, naphthyl, or 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl, each of which is optionally substituted by one or more of the following: halo, a C_{1-4} alkyl group, phenyl, or a group of formula NR^6R^7 wherein R^6 and R^7 are independently selected from H or a C_{1-4} alkyl group.

The term "heteroaryl" as used herein means thienyl, furyl or pyrrolyl.

The term "heterocyclic group" as used herein means thienyl, furyl, pyridyl, pyrrolyl, quinoliny, indolyl, benzofuranyl or benzo[b]thienyl each of which is optionally substituted by one or more of the following: halo, a C₁₋₄alkyl group, a C₁₋₄acyl group or nitro. In one group of compounds the term "heterocyclic group" means thienyl, furyl, pyrrolyl, quinoliny, indolyl or benzo[b]thienyl each of which is optionally substituted by one or more of the following: halo, a C₁₋₄alkyl group, a C₁₋₄acyl group or nitro.

In one group of compounds of formula (I) : R¹ represents a C₁₋₄alkoxy group; n represents 0 or 1; R² represents a C₁₋₄alkyl group; m represents 0 or 1; R³ represents H or a C₁₋₄alkyl group; L¹ represents an alkylene chain (CH₂)_r in which r represents 2 or 3 with the proviso that r is only 2 when R³ represents 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl, or L¹ represents a cyclohexyl group wherein the two nitrogens bearing R³ and R⁴, respectively, are linked to the cyclohexyl group either via the 1,3 or the 1,4 positions of the cyclohexyl group and additionally when R³ represents 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl the group -L¹-N(R⁴)- together represents a piperidyl ring which is linked to L² through the piperidinyl nitrogen and to N-R³ via the 4 position of the piperidyl ring; R⁴ represents H or a C₁₋₄alkyl group optionally substituted by one or more of the following: an aryl group or a heteroaryl group; L² represents a bond or an alkylene chain (CH₂)_s in which s represents 1, 2 or 3 wherein the alkylene chain is optionally substituted by one or more of the following: a C₁₋₄alkyl group, phenyl or heteroaryl; R⁵ represents aryl, a heterocyclic group or a C₃₋₆cycloalkyl group which is optionally fused to a phenyl or to a heteroaryl group; as well as optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

Further particular values of R¹, R², R³, R⁴, R⁵, L¹, L², n, m, r and s in compounds of formula I now follow. It will be understood that such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

Particularly R^1 represents a C_{1-4} alkoxy group. More particularly R^1 represents methoxy.
Most particularly R^1 represents 6-methoxy when n is 1.
Particularly n represents 1.

5 Particularly R^2 represents a C_{1-4} alkyl group. More particularly R^2 represents methyl. Most particularly R^2 represents 4-methyl when m is 1.
Particularly m represents 1.

10 Particularly L^1 represents trimethylene, 1,3-cyclopentyl, 1,3-cyclohexyl or 1,4-cyclohexyl or when R^5 represents 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl L^1 additionally represents ethylene. In one group of compounds of formula I, L^1 represents trimethylene. In a second group of compounds of formula I, L^1 represents 1,3-cyclohexyl. In a third group of compounds of formula I, L^1 represents 1,4-cyclohexyl. In a fourth group of compounds of formula I, L^1 represents 1,3-cyclopentyl.

15

In a particular group of compounds the group $-L^1-N(R^4)-$ together represents a piperidyl ring which is linked to L^2 through the piperidinyl nitrogen and to $N-R^3$ via the 4 position of the piperidyl ring with the proviso that R^5 represents 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl.

20

Particularly R^3 represents H or a C_{1-4} alkyl group especially methyl. In a particular group of compounds of formula I, R^3 represents H.

25

Particularly L^2 represents a bond, methylene, methylenemethylene, dimethylene optionally substituted by phenyl, or trimethylene optionally substituted by methyl. In a particular group of compounds of formula I, L^2 is methylene.

30

Particularly R^4 represents H or a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by a heteroaryl group. More particularly R^4 represents H, a C_{1-4} alkyl group or phenylmethyl. In a particular group of compounds of formula I, R^4 represents H.

Particularly R⁵ represents phenyl, 2-naphthyl or 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl, each of which is optionally substituted by one or more of the following: methyl, chloro, dimethylamino or phenyl.

- 5 More particularly R⁵ represents 4, 5, 6, 7-tetrahydrothianaphth-4-yl, benzo[b]thien-3-yl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl, 3-furyl, benzofuranyl, pyridyl, 1H-pyrrol-2-yl, 1H-indol-3-yl, or 2-quinoliny, each of which is optionally substituted by one or more of the following: nitro, methyl, acetyl or chloro.
- 10 Most particularly R⁵ represents cyclopropyl, phenyl, 2, 4, 6-trimethylphenyl, 3, 4-dichlorophenyl, 2-naphthyl, 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl, 2-thienyl, 3-thienyl, 5-nitro-3-thienyl, 2,5-dimethyl-3-thienyl, 3-furanyl, 5-methyl-2-furanyl, 1-acetyl-1H-indol-3-yl, 4, 5, 6, 7-tetrahydrothianaphth-4-yl, benzo[b]thien-3-yl, 1H-indol-3-yl, 2-quinoliny, 1, 1'-biphenyl-4-yl, 4-(dimethylamino)phenyl, 1H-pyrrol-2-yl or 2,5-
- 15 dichloro-3-thienyl.

The term "pharmaceutically acceptable salt", where such salts are possible, includes both pharmaceutically acceptable acid and base addition salts. A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula I is, for example, an acid-addition salt of a

20 compound of Formula I which is sufficiently basic, for example an acid-addition salt with an inorganic or organic acid such as hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, trifluoroacetic, citric or maleic acid; or, for example a salt of a compound of Formula I which is sufficiently acidic, for example an alkali or alkaline earth metal salt such as a sodium, calcium or magnesium salt, or an ammonium salt, or a salt with an organic base such as

25 methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

Throughout the specification and the appended claims, a given chemical formula or name shall encompass all stereo and optical isomers and racemates thereof as well as mixtures in

30 different proportions of the separate enantiomers, where such isomers and enantiomers exist, as well as pharmaceutically acceptable salts thereof. Isomers may be separated using

conventional techniques, e.g. chromatography or fractional crystallisation. The enantiomers may be isolated by separation of racemate for example by fractional crystallisation, resolution or HPLC. The diastereomers may be isolated by separation of isomer mixtures for instance by fractional crystallisation, HPLC or flash chromatography.

Alternatively the stereoisomers may be made by chiral synthesis from chiral starting materials under conditions which will not cause racemisation or epimerisation, or by derivatisation, with a chiral reagent. All stereoisomers are included within the scope of the invention.

The following definitions shall apply throughout the specification and the appended claims.

Unless otherwise stated or indicated, the term "alkyl" denotes either a straight or branched alkyl group. Examples of said alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl and t-butyl. Preferred alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, isopropyl and tertiary butyl.

Unless otherwise stated or indicated, the term "alkoxy" denotes a group O-alkyl, wherein alkyl is as defined above.

Unless otherwise stated or indicated, the term "halo" shall mean fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The present invention provides a compound selected from:

- N*-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 2-ethanediamine;
- N*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;
- N*-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;
- N*-(2-quinoliny)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;
- N*-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 4-cyclohexanediamine;
- N*-[(1-acetyl-1*H*-indo)-3-yl)methyl]-*N'*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

X/10

N-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-cyclohexanediamine;

N-(2-quinoliny)-*N'*-[1-(3-thienyl)ethyl]-1, 3-propanediamine;

N-(2-quinoliny)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1, 3-cyclohexanediamine;

N-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-(2-quinoliny)-*N'*-(4, 5, 6, 7-tetrahydrothianaphth-4-yl)-1, 3-propanediamine;

N-methyl-*N'*-(2-quinoliny)-*N*-(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;

N-(2-quinoliny)-*N'*, *N'*-bis(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;

N-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N*-methyl-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-(2-quinoliny)-*N'*-(2, 4, 6-trimethylphenyl)methyl]-1, 3-propanediamine;

N-(2-phenylethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-(1-benzo[*b*]thien-3-ylethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-[(3, 4-dichlorophenyl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-cyclohexanediamine;

N-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-methyl-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-(2-quinoliny)-*N'*-(2-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;

N-(3-furanylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-[(3, 4-dichlorophenyl)methyl]-*N*-methyl-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-[1-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-4-piperidiny]-2-quinolinamine;

N-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-(2-naphthalenylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-(2, 2-diphenylethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-*N'*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-[(3, 4-dichlorophenyl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-[(3, 4-dichlorophenyl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 4-cyclohexanediamine;

N, *N'*-di-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-(2-quinoliny)-*N'*-(2-quinoliny)methyl)-1, 3-propanediamine;

N-[(1-acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-(cyclopropylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-(2-quinoliny)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1, 4-cyclohexanediamine;

N-([1, 1'-biphenyl]-4-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-[3-(5-methyl-2-furanyl)butyl]-1, 3-propanediamine;

N-[[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

5 *N*-(1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-[3-(5-methyl-2-furanyl)butyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-[(5-nitro-3-thienyl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-[(5-nitro-3-thienyl)methyl]-1, 3-propanediamine;

N-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-(1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)-1, 3-propanediamine;

10 *N*-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-*N'*-methyl-*N'*-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;

N-[1-(2,5-dimethyl-3-thienyl)ethyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;

N-[1-(2,5-Dichloro-thiophen-3-yl)-ethyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;

N-[(1-acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-quinolin-2-ylcyclohexane-1,3-diamine;

N-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclopentane-1,3-diamine;*N*-

15 (6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-[(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]cyclopentane-1,3-diamine;

(1*S*,3*S*)-*N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-[(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]cyclopentane-1,3-diamine

(1*S*,3*S*)-*N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclopentane-1,3-diamine

20 *N*-[(1-acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine;

N-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-*N'*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine;

N-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclohexane-1,3-diamine;

25 *N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-[(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]cyclohexane-1,3-diamine;

N-(1-benzofuran-2-ylmethyl)-*N'*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-

diamine; *N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(pyridin-2-ylmethyl)cyclohexane-1,3-diamine_and

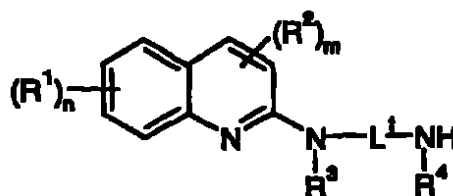
30 *N*-(4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclohexane-1,3-diamine;

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

Methods of preparation

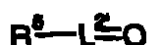
The compounds of the invention may be prepared as outlined below according to any of the following methods. However, the invention is not limited to these methods, the compounds may also be prepared as described for structurally related compounds in the prior art.

Compounds of formula I may be prepared by reacting a compound of formula II



II

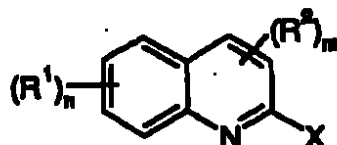
in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^1 , n and m are as previously defined with a compound of formula III



III

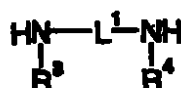
in which R^5 is as previously defined and L^2 represents a group which after reaction of compounds II and III gives L^2 on reduction, under reductive alkylation conditions. For example, a compound of formula II and a compound of formula III may be reacted together at a temperature in the range of 0°C to 250°C , preferably in the range of 50°C to 150°C , optionally in the presence of an inert solvent, for example methanol, dichloromethane or acetic acid in the presence of a reducing agent for example (polystyrylmethyl)trimethyl-ammonium cyanoborohydride or sodium cyanoborohydride which is optionally polymer supported.

Compounds of formula II may be prepared by reacting a compound of formula IV



IV

in which R^1 , R^2 , n and m are as previously defined and X is halo, particularly chloro or bromo, with a compound of formula V



V

at a temperature in the range of 0°C to 250°C , preferably in the range of 50°C to 150°C , optionally in the presence of an inert solvent, for example toluene, optionally in the presence of a catalytic cross-coupling system for example $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and 2-(di-
 10 'butylphosphino)biphenyl or BINAP, and optionally in the presence of a base for example NaO^tBu .

Certain compounds of formula II are novel and are claimed as a further aspect of the present invention as useful intermediates.

15 The compounds of the invention may be isolated from their reaction mixtures using conventional techniques.

12
X

Persons skilled in the art will appreciate that, in order to obtain compounds of the invention in an alternative and in some occasions, more convenient manner, the individual process steps mentioned hereinbefore may be performed in a different order, and/or the individual reactions may be performed at a different stage in the overall route (i.e. chemical transformations may be performed upon different intermediates to those associated hereinbefore with a particular reaction). Optionally a nitrogen in formula V may be protected prior to reaction with a compound of formula IV and then the compound of formula II obtained is deprotected prior to reaction with a compound of formula III.

Amine protecting groups are known to those skilled in the art for example the t-BOC group.

The expression "inert solvent" refers to a solvent which does not react with the starting materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects the yield of the desired product.

Pharmaceutical preparations

The compounds of the invention will normally be administered via the oral, parenteral, intravenous, intramuscular, subcutaneous or in other injectable ways, buccal, rectal, vaginal, transdermal and/or nasal route and/or via inhalation, in the form of pharmaceutical preparations comprising the active ingredient either as a free acid, or a pharmaceutically acceptable organic or inorganic base addition salt, in a pharmaceutically acceptable dosage form. Depending upon the disorder and patient to be treated and the route of administration, the compositions may be administered at varying doses.

Suitable daily doses of the compounds of the invention in the therapeutic treatment of humans are about 0.001-10 mg/kg body weight, preferably 0.01-1 mg/kg body weight.

Oral formulations are preferred particularly tablets or capsules which may be formulated by methods known to those skilled in the art to provide doses of the active compound in the range of 0.5mg to 500mg for example 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg and 250mg.

According to a further aspect of the invention there is also provided a pharmaceutical formulation including any of the compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.

The compounds of the invention may also be combined with other therapeutic agents which are useful in the treatment of disorders associated with obesity, psychiatric disorders, neurological disorders and pain.

Pharmacological properties

The compounds of formula (I) are useful for the treatment of obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, cognitive disorders, memory disorders, schizophrenia, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders such as dementia, multiple sclerosis, Raynaud's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease. The compounds are also potentially useful for the treatment of immune, cardiovascular, reproductive and endocrine disorders, and diseases related to the respiratory and gastrointestinal systems.

The compounds are also potentially useful as agents for ceasing consumption of tobacco, treating nicotine dependence and/or treating nicotine withdrawal symptoms, reducing the craving for nicotine and as anti-smoking agents. The compounds may also eliminate the increase in weight that normally accompanies the cessation of smoking. The compounds are also potentially useful as agents for treating or preventing diarrhoea.

The compounds are also potentially useful as agents for reducing the craving/relapse for addictive substances that include, but are not limited to psychomotor-active agents such as nicotine, alcohol, cocaine, amphetamines, opiates, benzodiazepines and barbiturates. The compounds are also potentially useful as agents for treating drug addiction and/or drug abuse.

Accordingly, it is desirable to provide a compound and method of treatment which will be

X/13

active in reducing craving for the abused substance, and which does not exacerbate the sympathetic response rate caused by the abused substance and which has favorable pharmacodynamic effects.

- 5 The compounds are also potentially useful as agents for treating pain disorders , including but not limited to acute and chronic nociceptive, inflammatory and neuropathic pain and migraine.

10 In another aspect the present invention provides a compound of formula I as claimed in any previous claim for use as a medicament.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, 15 bipolar disorder, ADHD, cognitive disorders, memory disorders, schizophrenia, epilepsy, and related conditions, neurological disorders such as dementia, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease and pain related disorders , including but not limited to acute and chronic nociceptive, inflammatory and neuropathic pain and migraine, comprising administering a pharmacologically effective 20 amount of a compound of formula I to a patient in need thereof.

In a still further aspect the present invention provides a method of treating obesity, psychiatric disorders such as psychotic disorders, anxiety, anxio-depressive disorders, depression, bipolar disorder, ADHD, cognitive disorders, memory disorders, 25 schizophrenia, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders such as dementia, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Huntington's chorea and Alzheimer's disease and pain related disorders, including but not limited to acute and chronic nociceptive, inflammatory and neuropathic pain and migraine, comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound of formula I to a patient in need 30 thereof.

The compounds of the present invention are particularly suitable for the treatment of obesity.

Combination Therapy

5 The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with the development and progress of atherosclerosis such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes and obesity. For example, a compound of the present invention may be used in combination
10 with a compound that affects thermogenesis, lipolysis, fat absorption, satiety, or gut motility. The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that decreases the ratio of LDL:HDL or an agent that causes a decrease in circulating levels of LDL-cholesterol. In patients with diabetes mellitus the compounds of the invention may also be combined with therapeutic agents used to treat complications related to micro-
15 angiopathies.

The compounds of the invention may be used alongside other therapies for the treatment of metabolic syndrome or type 2 diabetes and its associated complications, these include
20 biguanide drugs, insulin (synthetic insulin analogues) and oral antihyperglycemics (these are divided into prandial glucose regulators and alpha-glucosidase inhibitors).

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in association with a PPAR modulating agent. PPAR modulating agents include but are not
25 limited to a PPAR alpha and/or gamma agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable PPAR alpha and/or gamma agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art.

30 In addition the combination of the invention may be used in conjunction with a sulfonylurea. The present invention also includes a compound of the present invention in combination with a cholesterol-lowering agent. The cholesterol-lowering agents referred to

14
X

in this application include but are not limited to inhibitors of HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase). Suitably the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin

5 In the present application, the term "cholesterol-lowering agent" also includes chemical modifications of the HMG-CoA reductase inhibitors, such as esters, prodrugs and metabolites, whether active or inactive.

10 The present invention also includes a compound of the present invention in combination with an inhibitor of the ileal bile acid transport system (IBAT inhibitor). The present invention also includes a compound of the present invention in combination with a bile acid binding resin.

15 According to an additional further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration one or more of the following agents selected from:

- 20 a CETP (cholesteryl ester transfer protein) inhibitor;
a cholesterol absorption antagonist;
a MTP (microsomal transfer protein) inhibitor ;
a nicotinic acid derivative, including slow release and combination products;
a phytosterol compound ;
25 probucol;
an anti-obesity compound for example orlistat (EP 129,748) and sibutramine (GB 2,184,122 and US 4,929,629);
an antihypertensive compound for example an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an adrenergic blocker, an alpha
30 adrenergic blocker, a beta adrenergic blocker, a mixed alpha/beta adrenergic blocker, an adrenergic stimulant, calcium channel blocker, an AT-1 blocker, a saluretic, a diuretic or a vasodilator;

a CB1 antagonist or inverse agonist ;
another Melanin concentrating hormone (MCH) antagonist;
a PDK inhibitor; or
modulators of nuclear receptors for example LXR, FXR, RXR, and RORalpha;
5 an SSRI;
a serotonin antagonist;
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof,
optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-
blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

10

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for for the
treatment of type 2 diabetes and its associated complications in a warm-blooded animal,
such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an
effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt,
15 solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate
administration with an effective amount of a compound from one of the other classes of
compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt,
solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

20

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of treating
hyperlipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such
treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a
compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a
salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an
25 effective amount of a compound from one of the other classes of compounds described in
this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a
salt or a prodrug thereof.

30

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical
composition which comprises a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable
salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a compound from one of the
other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically

15
X

acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

- 10 According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:
- a) a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;
 - b) a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and
 - c) container means for containing said first and second dosage forms.

- According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:
- a) a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form;
 - b) a compound from one of the other classes of compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and
 - c) container means for containing said first and second dosage forms.

- According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of metabolic syndrome or type 2 diabetes and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and one of the other compounds described in this combination section, or
5 a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination
10 treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable
15 salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

Working examples

20 The invention will now be described in more detail with the following examples that are not to be construed as limiting the invention.

Abbreviations

aq.	aqueous
25 Ac	acetyl
BINAP	<i>rac</i> -2,2'-Bis(diphenyl-phosphino)-1,1'-binaphthyl
Bu	butyl
DMF	<i>N, N</i> '-dimethylformamide
EtOAc	ethyl acetate
30 Et ₂ O	diethyl ether
HEK	human embryonic kidney
HOAc	acetic acid

16
X

	HPLC	high performance liquid chromatography
	LC-MS	liquid chromatography mass spectroscopy
	MeOH	methanol
	Pol-BH ₃ CN	(polystyrylmethyl)trimethylammonium cyanoborohydride
5	Pol-CHO	4-benzoyloxybenzaldehyde polystyrene
	TFA	trifluoroacetic acid
	THF	tetrahydrofuran
	MeCN	acetonitrile
	NEt ₃	triethylamine
10	Tris	trishydroxymethylaminomethane
	t	tert
	rt	room temperature
	sat	saturated
	br	broad
15	bs	broad singlet
	bt	broad triplet
	d	doublet
	dd	doublet of doublets
	m	multiplet
20	q	quartet
	s	singlet
	t	triplet
	tt	triplet of triplets
	td	triplet of doublets
25	bd	broad doublet

General Experimental Procedures

Flash column chromatography employed Matrex normal phase silica gel 60 Å (30-70) µM.

- 30 Mass spectra were recorded on a Micromass ZQ single quadrupole equipped with a pneumatically assisted electrospray interface (LC-MS). Purifications were performed on either a semi preparative HPLC with a mass triggered fraction collector, Shimadzu QP

8000, equipped with a XTerra 100 mm x 19 mm C18 5 μ m column, or on a Waters FractionLynx HPLC with a mass triggered fraction collector, equipped with a Ace μ m 5 5 μ m C8 100 mm x 21.2 mm column or on a Waters Prep LC 2000 with UV-detection, equipped with a Kromasil 10 μ m C8 250 mm x 20 mm column, or on a semi preparative HPLC, Shimadzu LC-8A, Shimadzu SPD-10A UV-vis.-detector equipped with a Waters Symmetry® 100 mm x 19 mm C18 5 μ m column. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were obtained at 298 K on a Varian Unity Plus 400 MHz, or a Varian INOVA 500 MHz or Bruker Avance 300 MHz. Chemical shifts are given in ppm with the solvent residual peak as internal standard: CDCl₃ δ _H 7.26, δ _C 77.2; MeOH-*d*₄ δ _H 3.31, δ _C 49.0; DMSO-*d*₆ δ _H 2.50; δ _C 39.5 ppm, DMF-*d*₇ δ _H 2.75/2.95/8.05, acetone-*d*₆ δ _H 2.05, THF-*d*₆ δ _H 1.74/3.60 ppm. Microwave heating was performed using single mode heating in a Smith Creator from Personal Chemistry, Uppsala, Sweden.

Synthesis of Starting Materials and Intermediates

A1 *N*-Quinolin-2-ylpropane-1,3-diamine

A mixture of 2-chloroquinoline (4.80 mmol, 1.0 g), 1, 3-propanediamine (7.20 mmol, 0.534 g), NaO^tBu (6.72 mmol, 0.646 g), Pd(OAc)₂ (0.048 mmol, 0.011 g), and 2-(di-^tbutylphosphino)biphenyl (0.048 mmol, 0.014 g) in toluene (12 mL) was stirred at 100 °C under nitrogen until LC-MS indicated that starting material was consumed. The reaction mixture was cooled to room temperature, poured into Et₂O (100 mL) and filtered through a plug of filtration aid. The filtrate was concentrated and the residue purified on a pre-packed SiO₂ column (70 g) eluted with CH₂Cl₂ (containing 0.5% HOAc, 300 mL), CH₂Cl₂:MeOH (5:1, 300 mL), and finally with CH₂Cl₂:MeOH:H₂O (10:6:1, containing 1% Et₃N) to give 0.915 g (95%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.85 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.93 (quintet, *J* = 6.8 Hz, 2H).

A2 *N*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine

The title compound was prepared from 2-chloro-6-methoxy-4-methylquinoline and 1, 3-propanediamine using the procedure described for preparation A1. Yield quantitative. ¹H

17
R

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.42 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.12 - 7.078 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.66 (bt, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.67 (quintet, $J = 6.8$ Hz, 2H).

5 **A3 *N*-Quinolin-2-ylcyclohexane-1, 4-diamine**

The title compound was prepared as a mixture of isomers from 2-chloroquinoline and cyclohexane-1, 4-diamine using the procedure described for preparation A1. Yield 94%.

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4 , major isomer) δ 7.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J =$
10 9.3 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 6H), 1.69 - 1.37 (m, 1H).

A4 *N*-Quinolin-2-ylcyclohexane-1, 3-diamine

The title compound was prepared as a mixture of diastereomers from 2-chloroquinoline
15 and cyclohexane-1, 3-diamine using the procedure described for preparation A1. Yield 84%. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4 , major isomer) δ 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.07 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 1H), 1.41 - 1.23 (m, 2H).

20 **A5 *N*-Quinolin-2-ylethane-1, 2-diamine**

The title compound was prepared from 2-chloroquinoline and 1, 2-ethanediamine using the procedure described for preparation of A1. Yield 65%. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.1$ Hz,
25 1H), 6.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H).

A6 *N*-Methyl-*N'*-quinolin-2-ylpropane-1, 3-diamine

The title compound was prepared from 2-chloroquinoline and *N'*-methyl-1, 3-propanediamine using the procedure described for preparation A1. Yield 61%. ^1H NMR
30 (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.87 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.02 (m, 2H).

A7 N-Methyl-N-quinolin-2-ylpropane-1, 3-diamine

The title compound was isolated from preparation A6. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H).

A8 N-Piperidin-4-ylquinolin-2-amine

The title compound was prepared from 2-chloroquinoline and piperidin-4-ylamine using the procedure described for preparation A1. Yield 18%. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.80 (dt, *J* = 3.1, 13.7 Hz, 2H), 2.10 – 2.06 (m, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H).

A9 9-Formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracene

Prepared according to literature preparation: H. Sunagawa, et al; Chem. Pharm. Bull. Vol. 27 (1979) pp 1806-1812; U.S. Pat. No. 4,224,344 Sunagawa et al, Sumitomo, Ltd.; Sep. 23, 1980; U.S. Pat. No. 4,358,620 Sunagawa et al, Sumitomo, Ltd.; Nov. 9, 1982.

A10 (1*R*,3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]cyclopentyl methanesulfonate

Prepared according to literature preparation from (–)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one (>95% ee): H. Bergstrand, et al; Astra AB; New Pharmaceutically Active Compounds; WO9811103; Mars 19, 1998.

A11 *tert*-butyl [(1*S*,3*S*)-3-azidocyclopentyl]carbamate

NaN₃ (16.6 g, 0.25 mmol) was added to a stirred solution of (1*R*,3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]cyclopentyl methanesulfonate (20 g, crude, –0.05 mol) in DMF (250 mL) under nitrogen atmosphere. The mixture was heated to 50 °C for 18 h (over night). The mixture was allowed to reach rt. and poured into H₂O (200 mL) and extracted with EtOAc (2 × 400 mL), 200 mL Et₂O and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography [280 g silica gel, 6 × 22 cm column, with EtOAc/heptane (2:3 → 1:1) as eluent] afforded the title compound (16.5 g, contaminated with DMF) as a slightly

yellowish oil taken to the next step without further purification. ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.52 (bs, 1H), 4.00–4.10 (m, 2H), 1.98–2.22 (m, 3H), 1.62–1.78 (m, 2H), 1.42–1.52 (m, 1H), 1.44 (s, 9 H).

A12 tert-butyl [(1S,3S)-3-aminocyclopentyl]carbamate

A flask containing *tert*-butyl [(1S,3S)-3-aminocyclopentyl]carbamate (16.5 g, crude ~0.05 mol) from A11 and 1.7 g Pd-C (10% paste) in MeOH (300 mL) was exposed to a positive pressure of hydrogen gas (balloon) over weekend. The catalyst was filtrated off and the mixture was concentrated to afford the title compound (9.5 g) as a thick colorless viscous oil. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.74 (bd, 1H), 3.86–3.92 (m, 1H), 3.28 (quintet, 1H), 1.73–1.98 (m, 2H), 1.43–1.59 (m, 2H), 1.22–1.41 (m, 1H), 1.36 (s, 9 H), 1.07–1.20 (m, 1H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 155.0, 77.2, 50.8, 50.0, 42.6, 34.2, 31.2, 28.3. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 201

A13 N-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine

A mixture of 2-chloro-6-methoxy-4-methylquinoline (1.20 mmol, 0.250 g), 1,3-cyclohexanediamine (3.61 mmol, 0.412 g), NaOtBu (1.70 mmol, 0.162 g), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.02 mmol, 0.004 g), and 2-(di-*t*-butylphosphino)biphenyl (0.034 mmol, 0.010 g) in toluene (5 mL) was stirred at 100 °C under argon for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc/MeOH 5:1 containing 1% NEt_3 and loaded directly on a short (~2cm) silica column. Elution with EtOAc/MeOH 5:1 containing 1% NEt_3 gave 0.241 g (70%) of the title compound as a mixture of diastereomers (~6:1). ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H, major isomer), 7.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H, minor isomer), 7.12 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.62 (bs, 1H, minor isomer), 6.53 (bs, 1H, major isomer), 4.27 (m, 1H, minor isomer), 3.88 (tt, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H, major isomer), 3.80 (s, 3H), 3.02 (m, 1H, minor isomer), 2.76 (tt, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H, major isomer), 2.44 (bs, 3H, minor isomer), 2.42 (bs, 3H, major isomer), 2.21 (m, 1H), 2.02–0.96 (m, 7H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{MeOH}-d_4$, major isomer) δ 156.8, 155.9, 145.3, 144.1, 127.5, 125.1, 120.8, 114.2, 104.8, 55.9, 50.5, 49.6, 43.5, 35.8, 33.6, 24.3, 18.9; LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286.1.

A14 *N*-(4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine

A solution of 2-chloro-4-methylquinoline (0.200 g, 1.13 mmol) and 1,3-diaminocyclohexane (0.51 g, 4.5 mmol) in 3 mL of pyridine was subjected to single node microwave heating (210°C for 1h). The reaction mixture was cooled to room temperature and evaporated. The crude product was flash chromatographed on silica gel and eluted with EtOAc/MeOH/Et₃N 50:50:1 to give 0.24 g (84%) of the title compound as a mixture of diastereomers (~2.7:1).

¹H NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.7-7.8 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 6.70 (bs, 1H, minor isomer) 6.61 (bs, 1H, major isomer), 4.44 (m, 1H, minor isomer), 4.06 (m, 1H, major isomer), 2.48-2.55 (m, 3H plus 1H, major isomer), 2.32 (m, 1H, minor isomer), 1.2-2.1 (m, 8H).

Examples**Example 1**

N-(9, 10-Methanoanthracen-9(10H)-ylmethyl)-*N'*-(quinolin-2-yl)-1, 2-ethanediamine
Pol-BH₃CN (150 mg, pre-swollen in CH₂Cl₂) was added to a solution of *N*-quinolin-2-ylethane-1, 2-diamine (0.299 mmol, 0.056 g) and 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracene (0.225 mmol, 0.050 g) in MeOH:CH₂Cl₂ (1:1, containing 1% HOAc, 2.5 mL), and the resultant slurry was subjected to microwave heating single node 100 °C, 5 min. The resin was filtered off and washed with portions (1-2 mL) of CH₂Cl₂ and MeOH, and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL), and Pol-CHO (140 mg) was added, and the slurry was stirred at room temperature for 60 min. The resin was filtered off and washed with portions (1-2 mL each) of CH₂Cl₂. The filtrate was concentrated, and the residue was purified on SiO₂ (EtOAc:MeOH 9:1) to give 0.078 g (88%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.2, 9.0 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 1.4, 11.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.14 (dt, *J* = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 3H), 6.86 (dt, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 2H), 6.82 - 6.75 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H).

19
20

Examples 2 to 45 were performed using the procedure described in Example 1 by reacting an amine with an aldehyde as stated.

Example 2

N-(6-Methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine

This compound was prepared from *N*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine and 3-thiophenecarboxaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 min 25 ml/min.) to give the title compound in 34% yield. ¹H NMR (400 MHz, DMF-*d*₇) δ 7.48 - 7.46 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 2.6, 13.5 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.53 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.82 (quintet, *J* = 6.7 Hz, 2H).

Example 3

N-(9, 10-Methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracene, and purified on SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH 20:1 → 10:1, containing 1% HOAc) to give the title compound in 50% yield. ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 400 MHz) δ 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.4, 9.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 5H), 7.31 - 7.22 (m, 5H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 5H), 6.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.31 (t, *J* = 1.4 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.23 (quintet, *J* = 6.5 Hz, 2H).

Example 4

N-(2-Quinoliny)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 3-thiophenecarboxaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound in 74% yield. ¹H

NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.05 (quintet, J = 6.4 Hz, 2H).

5

Example 5

***N*-(9, 10-Methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 4-cyclohexanediamine**

- 10 This compound was prepared from *N*-quinolin-2-ylcyclohexane-1, 4-diamine and 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracene, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN $\rightarrow$ 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound as a diastereomeric mixture in 25% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH- d_4 , major isomer) δ 7.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H),
15 7.46 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 3H), 6.97 - 6.89 (m, 4H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.51 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 4H), 1.82 - 1.67 (m, 4H).

Example 6

20

***N*-[(1-Acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinolinyl)-1, 3-propanediamine**

- This compound was prepared from *N*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinolinyl)-1, 3-propanediamine and 1-acetyl-3-indolecarboxaldehyde, and purified on SiO₂
25 (CH₂Cl₂:MeOH 40:1 $\rightarrow$ 2:1) to give the title compound in 36% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH- d_4 , major rotamer) δ 8.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.8, 11.9 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 2H).

30

20
X
2**Example 7*****N*-(9,10-Methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-cyclohexanediamine**

- 5 This compound was prepared from *N*-quinolin-2-ylcyclohexane-1,3-diamine and 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracene, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound as a mixture of diastereomers in 60% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄, major isomer) δ 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.6, 1H),
10 7.46 (dt, 1.2, 7.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 5H), 6.95 - 6.84 (m, 4H), 6.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.53 - 2.39 (m, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.29 - 1.12 (m, 2H).

Example 8***N*-(2-Quinoliny)-*N'*-[1-(3-thienyl)ethyl]-1,3-propanediamine**

- This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1,3-propanediamine and 3-acetylthiophene, but subjected to microwave heating single node 140 °C, 5 min., and
20 purified on SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH 1:0 → 0:1) to give the title compound in 30% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 4H), 7.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

23

Example 9***N*-(2-Quinoliny)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1,3-cyclohexanediamine**

- 1 This compound was prepared from *N*-quinolin-2-ylcyclohexane-1,3-diamine and 3-thiophenecarboxaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate
30 buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound as a mixture of diastereomers in 33% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄, major isomer) δ

7.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 3H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 1.37 - 1.21 (m, 2H).

Example 10

***N*-(9,10-Methanoanthracen-9(10H)-ylmethyl)-*N'*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine**

This compound was prepared from *N*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine and 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracene, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammoniumacetatebuffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 min 25 ml/min.) to give the title compound in 20% yield. ¹H NMR (400 MHz, DMF-*d*₇) δ 7.36 - 7.31 (m, 5H), 7.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 11.9, 2.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 2H).

Example 11

***N*-(2-Quinoliny)-*N'*-(4, 5, 6, 7-tetrahydrothianaphth-4-yl)-1, 3-propanediamine (alternative name *N*-quinolin-2-yl-*N'*-(4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofluen-4-yl)propane-1,3-diamine)**

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 4-keto-4, 5, 6, 7-tetrahydrothianaphthene, but subjected to microwave heating single node 120 °C, 15 min., and purified on SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH 10:0 → 4:1) to give the title compound in 34% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 3H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.00 (t, $J = 7.2$ Hz,

2H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 1H).

Example 12

***N*-Methyl-*N'*-(2-quinolinyl)-*N*-(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine**

This compound was prepared from *N*-methyl-*N'*-quinolin-2-ylpropane-1, 3-diamine and 3-thiophenecarboxaldehyde, and purified on SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH 10:0 → 4:1) to give the title compound in 24% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.46 (dt, *J* = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.8, 7.8 Hz, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.16 (dt, *J* = 1.2, 7.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 1.2, 8, 4.7 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.90 (quintet, *J* = 7.0 Hz, 2H).

Example 13

***N*-(2-Quinolinyl)-*N'*, *N'*-bis(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine**

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 3-thiophenecarboxaldehyde, but subjected to microwave heating single node 110 °C, 5 min., and purified on SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH 10:1 → 2:1) to give the title compound in 30% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.23 (bs, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.49 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.91 (quintet, *J* = 7.0 Hz, 2H).

Example 14***N*-(9,10-Methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N*-methyl-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine**

5 This compound was prepared from *N*-methyl-*N'*-quinolin-2-ylpropane-1,3-diamine and 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracene, and purified on SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH 10:0 → 4:1) to give the title compound in 11% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 5H), 6.89 - 6.83 (m, 4H), 6.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.51 - 3.48 (m, 4H), 2.76
10 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.96 - 1.89 (m, 2H).

Example 15***N*-(2-Quinoliny)-*N'*-(2,4,6-trimethylphenyl)methyl-1,3-propanediamine**

15 This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1,3-propanediamine and 2,4,6-trimethyl-benzaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound in 27% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (quintet, *J* = 6.5 Hz, 2H).

Example 16***N*-(2-Phenylethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine**

25 This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1,3-propanediamine and phenyl acetaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound in 4% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 3H), 7.30 - 7.19 (m, 4H), 7.15 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.22 - 3.18 (m, 2H), 3.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.04 (quintet, *J* = 6.5 Hz, 2H).

22
A**Example 17****5 N-(1-Benzo[b]thien-3-ylethyl)-N'-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine**

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 3-acetylbiphenylene but subjected to microwave heating single node 120 °C, 2 x 5 min., and purified on SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH 10:0 → 4:1) to give the title compound in 30% yield.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.4, 9.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.70 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 1.98 (octet, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

Example 18

15

N-[(3, 4-Dichlorophenyl)methyl]-N'-(2-quinoliny)-1, 3-cyclohexanediamine

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-ylcyclohexane-1, 4-diamine and 3, 4-dichlorobenzaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25. ml/min.) to give the title compound as a

20 diastereomeric mixture in 66% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄, major isomer) δ 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 2.0, 10.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 1H), 1.29 - 1.12 (m, 2H).

25

Example 19**N-(9, 10-Methanoanthracen-9(10H)-ylmethyl)-N'-methyl-N'-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine.**

30 The title compound was isolated from synthesis of Example 14. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 3H), 7.15 - 7.10 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 4H), 4.26

(s, 1H), 3.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.01 (quintet, $J = 7.0$ Hz, 2H).

Example 20

N-(2-Quinolonyl)-*N'*-(2-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 2-thiophenecarboxaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound in

18 yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.7$, 9.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 3.7$, 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.61 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.00 (quintet, $J = 6.8$ Hz, 2H).

Example 21

N-(3-Furanylmethyl)-*N'*-(2-quinolonyl)-1, 3-propanediamine

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 3-furaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN

→ 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound in 21% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.46 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.03 (quintet, $J = 6.6$ Hz, 2H).

Example 22

N-[(3, 4-Dichlorophenyl)methyl]-*N*-methyl-*N'*-(2-quinolonyl)-1, 3-propanediamine

This compound was prepared from *N*-methyl-*N'*-quinolin-2-ylpropane-1, 3-diamine and 3, 4-dichlorobenzaldehyde, and purified on SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH 10:0 → 4:1) to give the

title compound in 20% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.79 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 6.68

23

(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.49 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.87 (quintet, $J = 7.2$ Hz, 2H).

5 **Example 23**

***N*-[1-(9, 10-Methanoanthracen-9(10H)-ylmethyl)-4-piperidinyl]-2-quinolinamine**

This compound was prepared from *N*-piperidin-4-ylquinolin-2-amine and 9-formyl-9,10-dihydro-9,10-methanoanthracene, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title
10 compound in 53% yield. ¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₆) δ 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 4H), 6.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.12 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.52 (dt, $J = 2.6, 12.6$
15 Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.59 (dq, $J = 4.4, 12.7$ Hz, 2H).

Example 24

***N*-(1*H*-Indol-3-ylmethyl)-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-propanediamine**

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and indole-3-carboxaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound in 19% yield. ¹H
20 NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 7.06 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.06 (quintet, $J = 6.6$ Hz, 2H).

Example 25

30 ***N*-(2-Naphthylmethyl)-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-propanediamine**

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 2-naphthaldehyde, but the reaction was performed at room temperature (no microwave

heating single node) using NaBH_3CN , and purified on SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 40:1 $\rightarrow$ 10:1, containing 1% HOAc) to give the title compound in 73% yield. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.91 - 7.87 (m, 4H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 6.79 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.12 (quintet, $J = 6.6$ Hz, 2H).

Example 26

N-(2, 2-Diphenylethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and diphenylacetaldehyde, but the reaction was performed at room temperature (no microwave heating single node) using NaBH_3CN , and purified on SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 30:1 $\rightarrow$ 10:1, containing 1% HOAc) to give the title compound in 53% yield. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 12H), 6.73 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H).

Example 27

N-(1*H*-Indol-3-ylmethyl)-*N'*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine

This compound was prepared from *N*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine and indole-3-carboxaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammoniumacetatebuffer:5% CH_3CN $\rightarrow$ 100% CH_3CN , 15 min 25 ml/min.) to give the title compound in 22% yield. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 4H), 6.96 (dd, $J = 2.7, 12.0$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.50 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.04 (quintet, $J = 6.5$ Hz, 2H).

Example 28***N*-[3, 4-Dichlorophenyl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine**

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 3, 4-dichloro-benzaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound in 44% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.5, 10.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.96 (quintet, *J* = 6.7 Hz, 2H).

Example 29***N*-[3, 4-Dichlorophenyl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 4-cyclohexanediamine**

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-ylcyclohexane-1, 4-diamine and 3, 4-dichlorobenzaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound as a mixture of isomers in 45% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.46 (m, 5H), 7.35 (dd, *J* = 2.0, 10.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 2H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 3H).

Example 30***N, N'*-Di-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine**

The title compound was isolated in 3% yield from synthesis of 2-quinoliny-1, 3-propanediamine. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.59 (bs, 4H), 1.92 (bt, *J* = 5.7 Hz, 2H).

Example 31***N*-(2-Quinoliny)-*N'*-(2-quinolylmethyl)-1, 3-propanediamine**

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 2-quinoline-carboxaldehyde, and purified on SiO₂ (EtOAc:MeOH 1:0 → 0:1) to give the title compound in 27% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 4H), 7.33 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.96 (quintet, *J* = 6.7 Hz, 2H).

Example 32***N*-[(1-Acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine**

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 1-acetyl-3-indolecarboxaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 min 25 ml/min.) to give the title compound in 25% yield. ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆, major rotamer) δ 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 9.3, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.90 - 1.86 (m, 2H).

Example 33***N*-(Cyclopropylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine**

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and cyclopropanecarboxaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound in 17% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 6.4 Hz,

2H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.10 (quintet, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 1H), 0.71 - 0.67 (m, 2H), 0.40 - 0.37 (m, 2H).

5 Example 34

N-(2-Quinoliny)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1, 4-cyclohexanediamine

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-ylcyclohexane-1, 4-diamine and 3-thiophenecarboxaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate
10 buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound as a diastereomeric mixture in 27% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄, major isomer) δ 7.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 9.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.9, 3.0$ Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.65 (septet, $J = 4.1$ Hz, 1H), 1.92 - 1.83
15 (m, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 5H), 1.64 - 1.54 (m, 1H).

Example 35

N-([1, 1'-Biphenyl]-4-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 4-biphenylcarboxaldehyde, but the reaction was performed at room temperature (no
20 microwave heating single node) using NaBH₃CN, and purified on SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH 30:1 → 10:1, containing 1% HOAc) to give the title compound in 46% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 5H), 7.48 - 7.40 (m, 5H),
25 7.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H),
4.21 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.07 (m, 2H).

Example 36

***N*-(6-Methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-(3-(5-methyl-2-furyl)butyl)-1, 3-propanediamine**

- 5 This compound was prepared from *N*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine and 3-(5-methyl-2-furyl)butyraldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 min 25 ml/min.) to give the title compound in 46% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.96
10 - 5.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.77 - 2.75 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.53 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.25 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.72 - 1.67 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

15 **Example 37**

***N*-[[4-(Dimethylamino)phenyl]methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine**

- This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 4-dimethylaminobenzaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5%
20 CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound in 22% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.5, 9.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 4H), 6.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.05 (quintet, *J* = 6.6 Hz, 2H).

25

Example 38

***N*-(1*H*-Pyrrol-2-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine**

- 30 This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and pyrrole-2-carboxaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 min 25 ml/min.) to give the title compound in 61% yield. ¹H

NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.7, 9.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 1.5, 4.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 1.8, 5.0 Hz, 1H), 6.13 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.04 (quintet, J = 6.5 Hz, 2H).

Example 39

N-[3-(5-Methyl-2-furanyl)butyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 3-(5-methyl-2-furyl)-butyraldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN $\rightarrow$ 100% CH₃CN, 10 min 25 ml/min.) to give the title compound in 19% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.2, 9.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 5.84 - 5.83 (m, 2H), 3.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.92 - 2.75 (m, 4H), 2.18 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.98 (quintet, J = 6.6 Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 4H).

Example 40

N-[(5-Nitro-3-thienyl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 5-nitrothiophene-3-carboxaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN $\rightarrow$ 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) to give the title compound in 64% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.04 (quintet, J = 6.6 Hz, 2H).

Example 41

***N*-(6-Methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-[(5-nitro-3-thienyl)methyl]-1, 3-propanediamine**

5 This compound was prepared from *N*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine and 5-nitrothiophene-3-carboxaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 min 25 ml/min.) to give the title compound in 63% yield. ¹H NMR (400 MHz, DMF-*d*₇) δ 8.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.87 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 2.8, 11.7 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.82 (quintet, *J* = 6.7 Hz, 2H).

Example 42

15

***N*-(6-Methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-(1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)-1, 3-propanediamine**

This compound was prepared from *N*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine and pyrrole-2-carboxaldehyde, and purified using HPLC (95% 0.1 M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 min 25 ml/min.) to give the title compound in 83% yield. ¹H NMR (400 MHz, DMF-*d*₇) δ 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 3.0, 11.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.19 - 6.17 (m, 1H), 6.15 - 6.13 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.11 - 2.10 (m, 2H).

25

Example 43

***N*-[(3,4-Dichlorophenyl)methyl]-*N'*-methyl-*N'*-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine**

30 The title compound was isolated from the synthesis of Example 22. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 2.0, 10.3 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.3

Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.91 (quintet, $J = 7.0$ Hz, 2H).

Example 44

N-[1-(2,5-Dimethyl-3-thienyl)ethyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 3-acetyl-2, 5-dimethylthiophene, but subjected to microwave heating single node 120 °C, 10 min., and purified on SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH 10:0 → 4:1) to give the title compound in 26% yield. ¹H

NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 1.7, 9.7$ Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 2.99 - 2.83 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.91 (s, 3H).

Example 45

N-[1-(2,5-Dichloro-thiophen-3-yl)-ethyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine

This compound was prepared from *N*-quinolin-2-yl-1, 3-propanediamine and 1-(2,5-dichloro-thiophen-3-yl)-ethanone, but subjected to microwave heating single node 120 °C, 5 min., and purified on SiO₂ (CH₂Cl₂:MeOH 10:0 → 4:1) to give the title compound in

11% yield. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (bt, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.16 (dt, $J = 1.2, 7.4$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.69 (bd, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.93 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

Example 46

N-[1-(1-acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-quinolin-2-ylcyclohexane-1,3-diamine

A solution of *N*-quinolin-2-ylcyclohexane-1,3-diamine (1.01 mmol, 0.243 g) and 1-acetyl-1*H*-indole-3-carboxaldehyde (0.63 mmol, 0.118 g) in MeOH:CH₂Cl₂ (1:2, containing 1% HOAc, 9 mL) was stirred at ambient temperature for 1 h, after which a solution of NaBH₃CN (2.50 mmol, 0.16 g) in MeOH (1.5 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature until LC/MS indicated that starting material was consumed. Methanol (10 mL) was added and the reaction mixture was concentrated. The residue was

purified on SiO₂ eluted with CH₂Cl₂:MeOH (95:5) and finally CH₂Cl₂:MeOH (9:1) to give 0.095 g (37%) of the title compound as a diastereomeric mixture (approx. 3:1). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, major isomer), 8.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, minor isomer), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.63-7.12 (m, 8H), 6.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, minor isomer), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, major isomer), 4.42 (m, 1H, minor isomer), 4.06-3.96 (m, 1H, major isomer), 3.97 (s, 2H, major isomer), 3.96 (s, 2H, minor isomer), 3.00 (m, 1H, minor isomer), 2.82 (tt, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H, major isomer), 2.60 (s, 3H, major isomer), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.46 (s, 3H, minor isomer), 2.14-1.09 (m, 7H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mixture of isomers) 168.4, 156.0, 148.0, 137.4, 137.2, 136.0, 129.8, 129.4, 127.3, 125.9, 125.3, 123.5, 123.2, 122.7, 121.8, 121.5, 119.0, 118.8, 116.7, 111.6, 111.0, 55.4, 52.3, 48.5, 46.0, 42.0, 41.8, 39.5, 32.7, 32.6, 31.7, 23.9, 22.1, 19.9.

LC-MS [M+H]⁺ 413

Example 47

(1*S*,3*S*)-*N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclopentane-1,3-diamine

a) *tert*-butyl {(1*S*,3*S*)-3-[(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)amino]cyclopentyl}carbamate

A mixture of 2-chloro-6-methoxy-4-methylquinoline (3.33 mmol, 0.690 g), *tert*-butyl [(1*S*,3*S*)-3-aminocyclopentyl]carbamate (5.0 mmol, 1.00 g), NaO^tBu (4.66 mmol, 0.45 g), Pd(OAc)₂ (0.33 mmol, 0.075 g), and BINAP (0.33 mmol, 0.207 g) in toluene (30 mL) was stirred at 100 °C under nitrogen until LC/MS indicated that starting material was consumed. The reaction mixture was cooled to room temperature, poured into Et₂O (300 mL) and washed with brine. The organic layer was then separated, dried over Na₂SO₄ and evaporated to dryness. The residue was purified on a SiO₂ column eluted with CH₂Cl₂:MeOH (95:5) to give 0.618 g (50%) of the title compound.

LC-MS [M+2H]⁺ 373

b) (1*S*,3*S*)-*N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclopentane-1,3-diamine

Tert-butyl {(1*S*,3*S*)-3-[(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)amino]cyclopentyl}carbamate (1.48 mmol, 0.550 g) and TFA (3 mL) in CHCl₃ (7 mL) was stirred at rt. for 6 hours. LC

indicated that starting material was consumed. The mixture was then evaporated to dryness. pH was set to 10 with a 2 N NaOH solution and then extracted with EtOAc. The organic layer was separated, dried on MgSO₄ and concentrated, to give 0.400 g (99%) of the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, 1H), 7.16-7.20 (dd 1H), 7.04 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.24 (br, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.73 (br, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.41 (m, 2H).

c) (1*S*,3*S*)-*N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclopentane-1,3-diamine

(1*S*,3*S*)-*N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclopentane-1,3-diamine (0.74 mmol, 0.200 g) and thiophene-3-carboxylaldehyde (0.74 mmol, 0.083 g) in MeOH:CH₂Cl₂ (1:1, containing 1% HOAc, 5 mL) was stirred at ambient temperature for 1 h, after which a solution of NaBH₃CN (1.48 mmol, 0.093 g) in MeOH (1 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature until LC-MS indicated that starting material was consumed. Methanol (5 mL) was added and the reaction mixture was concentrated. The residue was dissolved in MeCN and filtrated. The filtrate was then evaporated to dryness, dissolved in MeCN (10 mL) and purified by prep. HPLC (H₂O:MeCN) to give 0.180 g (95%) of the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.19-7.23 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.75 (br, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.49-1.53 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 155.6, 155.1, 144.9, 141.7, 128.0, 127.8, 126.2, 124.2, 122.0, 120.7, 111.4, 104.0, 57.7, 56.0, 52.3, 47.9, 41.2, 32.9, 32.2, 19.6.

MS (ESI) 368 (M + H⁺).

Example 48

(1*S*,3*S*)-*N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-[(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]cyclopentane-1,3-diamine

(1*S*,3*S*)-*N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclopentane-1,3-diamine (0.74 mmol, 0.200 g) and 1-Methyl indole-3-carboxyaldehyde (0.74 mmol, 0.118 g) in MeOH:CH₂Cl₂ (1:1, containing 1% HOAc, 5 mL) was stirred at ambient temperature for 1 h, after which a

solution of NaBH_3CN (1.48 mmol, 0.093 g) in MeOH (1 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature until LC-MS indicated that starting material was consumed. Methanol (5 mL) was added and the reaction mixture was concentrated. The residue was dissolved in MeCN and filtrated. The filtrate was then evaporated to dryness, dissolved in MeCN (10 mL) and purified by prep. HPLC ($\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}$) to give 0.050 g (16%) of the title compound. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.68 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.90 (br, 1H), 4.40-4.44 (q, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.44-3.48 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.31-2.35 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 1H), 1.54-1.60 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 155.4, 154.8, 144.6, 143.0, 137.2, 127.6, 127.5, 123.9, 121.8, 120.4, 119.1, 118.9, 113.2, 111.0, 109.4, 103.7, 57.4, 55.7, 52.1, 43.2, 40.8, 32.7, 32.6, 31.8, 19.3. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.

Example 49

N-[(1-acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine

To a stirred solution of *N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine (0.526 mmol, 0.150 g) and 1-acetyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde (0.53 mmol, 0.098 g) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 2:1 containing 1% HOAc (5 mL), sodium cyanoborohydride (0.89 mmol, 0.056 g) was added. After 24 h, the mixture was concentrated and purified by flash chromatography, to give 0.119 g (50%) of the major diastereomer of the title compound. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 3H), 7.19 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.88 (br, 1H), 4.04-3.95 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.11-1.82 (m, 4H), 1.52-1.11 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.6, 155.0, 154.7, 144.0, 143.5, 136.2, 130.0, 127.9, 125.4, 124.1, 123.7, 122.7, 121.9, 120.0, 119.0, 116.8, 112.1, 103.8, 55.7 (2C), 48.7, 42.1, 40.1, 33.1, 32.8, 24.1, 22.4, 19.1; LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.3.

A minor diastereomer was isolated and further purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer:5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\% \text{CH}_3\text{CN}$, 10 mL/min) to give 0.027 g (11%) of the minor diastereomer of the title compound. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (bs, 1H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz,

1H), 7.07 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.69 (bs, 1H), 4.29 (bs, 1H), 4.01 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.03 (bs, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.92-1.4 (m, 9H); LC-MS $[M+H]^+$ 457.3.

Example 50

N-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-*N'*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine

The title compound was isolated from synthesis of Example 49 and further purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 mL/min) to give 0.013 g (6%) of the title compound as a single diastereomer. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17-7.09 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.92 (t, $J = 11.4$, 3.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 11.3$, 3.7 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 1H), 1.24-1.11 (m, 3H); LC-MS $[M+H]^+$ 415.3.

Example 51

N-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclohexane-1,3-diamine

N-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine (0.16 mmol, 0.046 g) in CH₂Cl₂/MeOH 1:1 (1.2 mL), thiophene-3-carboxaldehyde (0.12 mmol, 0.014 g) in CH₂Cl₂ (0.6 mL) and HOAc (0.060 mL) was added to Pol-BH₃CN (150 mg, pre-swollen in CH₂Cl₂, 0.6 mL). The resultant slurry was subjected to microwave heating single node 100 °C, 5 min. The resin was filtered and washed with portions (1-2 mL) of CH₂Cl₂ and MeOH, and the filtrate was concentrated. The residue was purified on HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 mL/min) to give 0.021 g (39%) of the title compound as a mixture of diastereomers (~5:1). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.56 (m, 1H, minor isomer), 7.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, major isomer), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 5.0$, 3.0 Hz, 1H, minor isomer), 7.25 (m, 1H, minor isomer), 7.19-7.13 (m, 3H) 7.07 (dd, $J = 5.0$, 1.2 Hz, 1H, minor isomer), 6.66 (bs, 1H, minor isomer), 6.59 (bs, 1H, major isomer), 4.36 (m, 1H, minor isomer), 4.02 (s, 2H, major isomer), 4.01 (s, 2H, minor isomer), 3.94 (t, $J = 11.5$, 3.7 Hz, 1H, major isomer), 3.87 (s, 3H, minor isomer), 3.86 (s, 3H, major isomer), 3.10 (m, 1H, minor isomer), 2.94 (t, $J =$

11.6, 3.7 Hz, 1H, major isomer), 2.52-2.46 (m, 1H, major isomer), 2.52 (s, 3H, minor isomer), 2.50 (s, 3H, major isomer), 2.34-2.28 (m, 1H, minor isomer), 2.12-1.15 (m, 7H); ¹³C NMR (101 MHz, MeOH-*d*₄, major isomer) δ 156.6, 156.2, 145.7, 143.7, 137.9, 129.0, 127.5, 127.3, 125.4, 125.2, 120.9, 114.3, 104.9, 56.3, 56.0, 49.3, 45.1, 38.9, 33.6, 31.4, 23.9, 18.9; LC-MS [M+H]⁺ 382.2.

Example 52

N-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methylcyclohexane-1,3-diamine

- 10 *N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine (0.16 mmol, 0.046 g) in CH₂Cl₂/MeOH 1:1 (1.2 mL), 1-methylindole-3-carboxaldehyde (0.13 mmol, 0.021 g) in CH₂Cl₂ (0.6 mL) and HOAc (0.060 mL) was added to Pol-BH₃CN (150 mg, pre-swollen in CH₂Cl₂, 0.6 mL). The resultant slurry was subjected to microwave heating single mode 100 °C, 10 min. The resin was filtered and washed with portions (1-2 mL) of CH₂Cl₂ and
- 15 MeOH, and the filtrate was concentrated. The residue was purified on HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer:5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 mL/min) to give 0.021 g (34%) of the title compound as a mixture of diastereomers (~6:1). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, major isomer), 7.59-7.55 (m, 1H, minor isomer), 7.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, major isomer), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, major isomer), 7.30 (d, *J* = 8.3
- 20 Hz, 1H, minor isomer), 7.27 (s, 1H, major isomer), 7.23-7.07 (m, 5H), 7.01-6.97 (m, 1H, minor isomer), 6.62 (s, 1H, minor isomer), 6.58 (s, 1H, major isomer), 4.36 (m, 1H, minor isomer), 4.20 (s, 2H), 3.95 (tt, *J* = 11.4, 3.7 Hz, 1H, major isomer), 3.87 (s, 3H, minor isomer), 3.85 (s, 3H, major isomer), 3.78 (s, 3H, major isomer), 3.59 (s, 3H, minor isomer), 3.21 (m, 1H, minor isomer), 3.07 (tt, *J* = 11.5, 3.4 Hz, 1H, major isomer), 2.58-2.40 (m,
- 25 1H), 2.51 (s, 3H, minor isomer), 2.49 (s, 3H, major isomer), 2.18-1.19 (m, 7H); LC-MS [M+H]⁺ 429.3.

30

Example 53**N-(1-benzofuran-2-ylmethyl)-N'-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine**

N-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine (0.14 mmol, 0.040 g) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 (1.2 mL), **benzofuran-2-carboxaldehyde** (0.13 mmol, 0.018 g) in CH_2Cl_2 (0.6 mL) and **HOAc** (0.060 mL) was added to **Pol-BH₃CN** (150 mg, pre-swollen in CH_2Cl_2 , 0.6 mL). The resultant slurry was subjected to microwave heating single node 100 °C, 10 min. The resin was filtered and washed with portions (1-2 mL) of CH_2Cl_2 and **MeOH**, and the filtrate was concentrated. The residue was purified on a Biotage Horizon 25 mm silica column (linear gradient **EtOAc/MeOH** 19:1, containing 1% **NEt₃** → **EtOAc/MeOH** 1:1, containing 1% **NEt₃**, 10 mL/min) to give 0.015 g (26%) of the title compound as a mixture of diastereomers (~10:1). ¹H NMR (400 MHz, **MeOH-d₄**) δ 7.54-7.10 (m, 7H), 6.68 (s, 1H, major isomer), 6.61 (s, 1H, minor isomer), 6.57 (s, 1H, major isomer), 6.47 (s, 1H, minor isomer), 4.31 (m, 1H, minor isomer), 3.95 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H, major isomer), 3.85 (s, 3H), 2.89 (m, 1H, minor isomer), 2.72 (tt, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H, major isomer), 2.48 (s, 3H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.06-1.05 (m, 7H); LC-MS [M+H]⁺ 416.2.

Example 54**N-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-N'-(pyridin-2-ylmethyl)cyclohexane-1,3-diamine**

N-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine (0.14 mmol, 0.040 g) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 (1.2 mL), **pyridin-2-carboxaldehyde** (0.13 mmol, 0.014 g) in CH_2Cl_2 (0.6 mL) and **HOAc** (0.060 mL) was added to **Pol-BH₃CN** (150 mg, pre-swollen in CH_2Cl_2 , 0.6 mL). The resultant slurry was subjected to microwave heating single node 100 °C, 10 min. The resin was filtered and washed with portions (1-2 mL) of CH_2Cl_2 and **MeOH**, and the filtrate was concentrated. The residue was purified on a Biotage Horizon 25 mm silica column (linear gradient **EtOAc/MeOH** 19:1, containing 1% **NEt₃** → **EtOAc/MeOH** 1:1, containing 1% **NEt₃**, 10 mL/min) to give 0.015 g (45%) of the title compound as a mixture of diastereomers (~10:1). ¹H NMR (400 MHz, **MeOH-d₄**) δ 8.49 (m, 1H, major isomer), 8.42 (m, 1H, minor isomer), 7.78 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, major

isomer), 7.65 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, minor isomer), 7.52 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, major isomer), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, major isomer), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, minor isomer), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.23-7.08 (m, 2H), 6.64 (bs, 1H, minor isomer), 6.57 (bs, 1H, major isomer), 4.36 (m, 1H, minor isomer), 3.95-3.87 (m, 1H, major isomer), 3.92 (s, 2H), 3.86 (s, 3H, minor isomer), 3.85 (s, 3H, major isomer), 3.29 (m, 1H, minor isomer), 2.69 (tt, $J = 11.2, 3.7$ Hz, 1H, major isomer), 2.50 (s, 3H, minor isomer), 2.49 (s, 3H, major isomer), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.88-1.07 (m, 5H); LC-MS $[M+H]^+$ 377.2.

Example 55

N-(4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclohexane-1,3-diamine

N-(4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine (75 mg, 0.29 mmol) in 2 mL of CH_2Cl_2 /MeOH 1:1, and 3-thiophenylaldehyde (26 mg, 0.23 mmol) in 1 mL of CH_2Cl_2 , and 0.10 mL of acetic acid were added to $Pd-BH_3CN$ (0.25 g, pre-swollen in 1 mL of CH_2Cl_2).

The resultant slurry was subjected to single node microwave heating (100°C for 10 min).

The resin was filtered and washed with 1-2 mL portions of CH_2Cl_2 and MeOH. The filtrates were combined and poured onto a 1 g SCX-2 prepacked ion-exchange column, washed with 10 mL of MeOH and the product was eluted with MeOH containing 10% of Et_3N . The purity was not satisfactory and the product was further purified on a Biotage

Horizon 12 mm silica column (linear gradient $EtOAc$ /MeOH 9:1 $\rightarrow$ $EtOAc$ /MeOH 1:1, 10 mL/min) to give 20 mg (19%) of the title compound as a mixture of diastereomers (~3:1).

1H NMR (300 MHz, $MeOH-d_4$) δ 7.68-7.75 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.0-7.5 (m, 5H), 6.61 (bs, 1H, minor isomer), 6.54 (bs, 1H, major isomer), 4.36 (m, 1H, minor isomer), 4.11 (s, 2H, major isomer), 4.09 (s, 2H, minor isomer), 3.95 (m, 1H, major isomer), 3.09 (m, 1H, major isomer; minor isomer obscured under the $MeOH-d_4$ signal), 2.35-2.6 (m, 4H; thereof 2.48, 3H, minor isomer, and 2.46, 3H, major isomer), 1.1-2.2 (m, 7H).

^{13}C NMR (75 MHz, $MeOH-d_4$, major isomer) δ 179.4, 157.3, 148.0, 146.7, 134.7, 130.4, 128.9, 128.0, 127.0, 125.6, 124.8, 123.0, 113.9, 68.1, 56.4, 44.2, 37.5, 33.1, 30.2, 23.8, 18.8.

LC-MS $[M+H]^+$ 352.3.

APPENDIX

Names/reference numbers of starting materials

- 5 Commercial starting material (CAS no): 2-chloroquinoline, 612-62-4; 2-chloro-6-methoxy-4-methylquinoline, 6340-55-2; 1,3-diaminopropane, 109-76-2; ethylenediamine, 107-15-3; 1,3-cyclohexanediamine, 3385-21-5; 1,4-cyclohexanediamine, 3114-70-3; 4-aminopiperidine, 13035-19-3; *N*-methyl-1,3-propanediamine, 6291-84-5; 3-thiophenecarboxaldehyde, 498-62-4; 3-acetylthiophene, 1468-83-3; 4-keto-4,5,6,7-tetrahydrothianaphthene, 13414-95-4; 3-acetylthianaphthene, 1128-05-8; 2-thiophenecarboxaldehyde, 98-03-3; 5-nitrothiophene-3-carboxaldehyde, 75428-45-4; 3-acetyl-2,5-dimethylthiophene, 2530-10-01; 1-acetyl-3-indolecarboxaldehyde, 22948-94-3; indole-3-carboxaldehyde, 487-89-8; pyrrole-2-carboxaldehyde, 1003-29-8; 2,4,6-trimethyl-benzaldehyde, 487-68-3; phenylacetaldehyde, 122-78-1; 3,4-dichlorobenzaldehyde, 6287-38-3; 2-naphthaldehyde, 66-99-9; 2-quinolinecarboxaldehyde, 5470-96-2; diphenylacetaldehyde, 947-91-1; 4-biphenylcarboxaldehyde, 3218-36-8; 4-dimethylaminobenzaldehyde, 100-10-7; 3-furaldehyde, 498-60-2; 3-(5-methyl-2-furyl)butyraldehyde, 31704-80-0; cyclopropanecarboxaldehyde, 1489-69-6; 1-methylindole-3-carboxaldehyde, 19012-03-4; benzofuran-2-carboxaldehyde, 4265-16-1; pyridin-2-carboxaldehyde, 1121-60-4; 3-acetyl-2,5-dichlorothiophene, 36157-40-1; (-)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one, 79200-56-9 and 2-chloro-4-methylquinoline 634-47-9

Pharmacological Properties25 MCH1 receptor radioligand binding.

Assays were performed on membranes prepared from HEK293 cells stably expressing the human Melanin concentrating hormone receptor 1 (MCH1r) (Lembo et al. Nature Cell Biol 1 267-271). Assays were performed in a 96-well plate format in a final reaction volume of 200 µl per well. Each well contained 6,1 µg of membrane proteins diluted in binding buffer (50 mM Tris, 3 mM MgCl₂, 0.05 % bovine serum albumin (BSA) and the radioligand ¹²⁵I-MCH (IM344 Amersham) was added to give 10 000 cpm (counts per

minute) per well. Each well contained 2 μ l of the appropriate concentration of competitive antagonist prepared in DMSO and left to stand at room temperature for 60 minutes. Non-specific binding was determined as that remaining following incubation with 1 μ M MCH (Melanin concentrating hormone, H-1482 Bachem). The reaction was terminated by
5 transfer of the reaction to GF/A filters using a Micro96 Harvester (Skatron Instruments, Norway). Filters were washed with assay buffer. Radioligand retained on the filters was quantified using a1450 Microbeta TRILUX (Wallac, Finland).

Non-specific binding was subtracted from all values determined. Maximum binding was
10 that determined in the absence of any competitor following subtraction of the value determined for non-specific binding. Binding of compounds at various concentrations was plotted according to the equation

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$$

15 and IC₅₀ estimated where

A is the bottom plateau of the curve i.e. the final minimum y value

B is the top of the plateau of the curve i.e. the final maximum y value

20 C is the x value at the middle of the curve. This represents the log EC₅₀ value when A + B = 100

D is the slope factor.

x is the original known x values.

y is the original known y values.

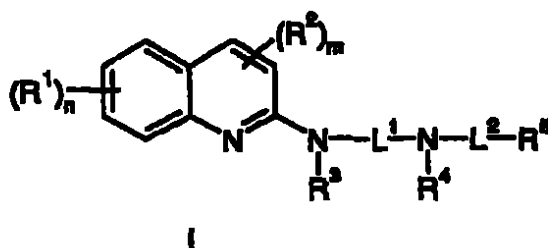
25 The compounds exemplified herein had an IC₅₀ of less than 2 μ molar in the above assay. Preferred compounds had an activity of less than 1 μ molar. For Example the IC₅₀s of Examples 2, 29 and 53 were 0.01, 0.40 and 0.56 μ mol, respectively.

30 Assays were also performed on membranes prepared from HEK293 cells stably expressing the rat Melanin concentrating hormone receptor 1 (MCH1r) (Lembo et al. Nature Cell Biol 1 267-271). Assays were performed in a 96-well plate format in a final reaction

volume of 200 μ l per well. Each well contained 5 μ g of membrane proteins diluted in binding buffer (50 mM Tris, 3 mM $MgCl_2$, 0.05 % bovine serum albumin (BSA) and the radioligand ^{125}I -MCH (IM344 Amersham) was added to give 10 000 cpm (counts per minute) per well. Each well contained 2 μ l of the appropriate concentration of competitive antagonist prepared in DMSO and left to stand at room temperature for 60 minutes. Non-specific binding was determined as that remaining following incubation with 1 μ M MCH (Melanin concentrating hormone, H-1482 Bachem). The reaction was terminated by transfer of the reaction to GF/A filters using a Micro96 Harvester (Skatron Instruments, Norway). Filters were washed with assay buffer. Radioligand retained on the filters was quantified using a 1450 Microbeta TRILUX (Wallac, Finland).

Claims

1. A compound of formula (I)



wherein

R^1 represents a C_{1-4} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro or a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;

n represents 0 or 1;

R^2 represents a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro or a C_{1-4} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro ;

m represents 0 or 1;

R^3 represents H or a C_{1-4} alkyl group;

L^1 represents an alkylene chain $(CH_2)_r$ in which r represents 2 or 3 or L^1 represents a cyclohexyl group wherein the two nitrogens bearing R^3 and R^4 , respectively, are linked to the cyclohexyl group either via the 1,3 or the 1,4 positions of the cyclohexyl group or L^1 represents a cyclopentyl group wherein the two nitrogens bearing R^3 and R^4 , respectively, are linked to the cyclopentyl group via the 1,3 position of the cyclopentyl group and additionally when R^3 represents 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl the group $-L^1-N(R^4)-$ together represents a piperidyl ring which is linked to L^2 through the piperidinyll nitrogen and to $N-R^3$ via the 4 position of the piperidyl ring with the proviso that when R^3 represents 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl then r is only 2;

R^4 represents H or a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by one or more of the following: an aryl group or a heteroaryl group;

L^2 represents a bond or an alkylene chain $(CH_2)_s$ in which s represents 1, 2 or 3 wherein the alkylene chain is optionally substituted by one or more of the following: a C_{1-4} alkyl group, phenyl or heteroaryl;

R^5 represents aryl, a heterocyclic group or a C_{3-8} cycloalkyl group which is optionally fused to a phenyl or to a heteroaryl group;

as well as optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts, thereof;

with a first proviso that when n is 0, and m is 1 and R^2 is methyl located at the 4-position of the quinoline ring, and R^3 is H and R^4 is H and L^1 is $(CH_2)_2$ or $(CH_2)_3$ or 1,4-cyclohexyl, and L^2 is a bond then R^5 is not 4-methylquinolin-2-yl;

and with a second proviso that when n is 0, and m is 0 or 1 and R^2 is a C_{1-3} alkoxy group located at the 4-position of the quinoline ring, and R^3 is H or a C_{1-3} alkyl group and R^4 is H or a C_{1-3} alkyl group and L^1 is $(CH_2)_3$ and L^2 is methylene optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups or phenyl then R^5 is not phenyl, thienyl or indolyl optionally substituted by one, two or three C_{1-4} alkyl groups or halo.

2. A compound as claimed in claim 1 in which R^1 represents a C_{1-4} alkoxy group.

3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 in which R^2 represents a C_{1-4} alkyl group.

4. A compound as claimed in any previous claim in which L^1 represents trimethylene, 1,3-cyclohexyl or 1,4-cyclohexyl or when R^5 represents 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl L^1 additionally represents ethylene.

5. A compound as claimed in any previous claim in which L^1 represents trimethylene.

6. A compound as claimed in any previous claim in which L^1 represents 1,3-cyclohexyl.

7. A compound as claimed in any previous claim in which L^1 represents 1,4-cyclohexyl.

8. A compound as claimed in any previous claim in which L^1 represents 1,3-cyclopentyl.

9. A compound as claimed in any previous claim in which R^3 represents H.

10. A compound as claimed in any previous claim in which L^2 represents methylene.

11. A compound as claimed in any previous claim in which R^4 represents H.

12. A compound as claimed in any previous claim in which R^5 represents phenyl, 2-naphthyl or 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl, each of which is optionally substituted by one or more of the following: methyl, chloro, dimethylamino or phenyl.

13. A compound as claimed in any previous claim in which R^5 represents 4, 5, 6, 7-tetrahydrothianaphth-4-yl, benzo[*b*]thien-3-yl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl, 3-furyl, benzofuranyl, pyridyl, 1H-pyrrol-2-yl, 1H-indol-3-yl, or 2-quinoliny, each of which is optionally substituted by one or more of the following: nitro, methyl, acetyl or chloro.

14. A compound selected from:

N-(9, 10-methanoanthracen-9(10H)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 2-ethanediamine;

N-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;

- N*-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;
N-(2-quinoliny)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;
N-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 4-cyclohexanediamine;
N-[(1-acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-
5 propanediamine;
N-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-
cyclohexanediamine;
N-(2-quinoliny)-*N'*-(1-(3-thienyl)ethyl)-1, 3-propanediamine;
N-(2-quinoliny)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1, 3-cyclohexanediamine;
10 *N*-(9,10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-
propanediamine;
N-(2-quinoliny)-*N'*-(4, 5, 6, 7-tetrahydrothianaphth-4-yl)-1, 3-propanediamine;
N-methyl-*N'*-(2-quinoliny)-*N*-(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;
N-(2-quinoliny)-*N'*, *N'*-bis(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;
15 *N*-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N*-methyl-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-
propanediamine;
N-(2-quinoliny)-*N'*-(2, 4, 6-trimethylphenyl)methyl)-1, 3-propanediamine;
N-(2-phenylethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;
N-(1-benzo[*b*]thien-3-ylethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;
20 *N*-[(3, 4-dichlorophenyl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-cyclohexanediamine;
N-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-methyl-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-
propanediamine;
N-(2-quinoliny)-*N'*-(2-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;
N-(3-furanylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;
25 *N*-[(3, 4-dichlorophenyl)methyl]-*N*-methyl-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;
N-[1-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-4-piperidinyl]-2-quinoliamine;
N-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;
N-(2-naphthalenylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;
N-(2, 2-diphenylethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;
30 *N*-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-*N'*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;
N-[(3, 4-dichlorophenyl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 3-propanediamine;
N-[(3, 4-dichlorophenyl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1, 4-cyclohexanediamine;

34

- N,N'*-di-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-(2-quinoliny)-*N'*-(2-quinolinylmethyl)-1,3-propanediamine;
N-[(1-acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-(cyclopropylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
5 *N*-(2-quinoliny)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1,4-cyclohexanediamine;
N-[(1,1'-biphenyl)-4-ylmethyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-[3-(5-methyl-2-furanyl)butyl]-1,3-propanediamine;
N-[[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
10 *N*-(1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-[3-(5-methyl-2-furanyl)butyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-[(5-nitro-3-thienyl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-[(5-nitro-3-thienyl)methyl]-1,3-propanediamine;
N-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-(1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)-1,3-propanediamine;
15 *N*-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-*N'*-methyl-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-[1-(2,5-dimethyl-3-thienyl)ethyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-[1-(2,5-Dichloro-thiophen-3-yl)ethyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-[(1-acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-quinolin-2-ylcyclohexane-1,3-diamine;
N-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclopentane-1,3-diamine;*N*-
20 (6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-[(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]cyclopentane-1,3-diamine;
(1*S*,3*S*)-*N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-[(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]cyclopentane-1,3-diamine
(1*S*,3*S*)-*N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclopentane-1,3-
25 diamine
N-[(1-acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine;
N-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-*N'*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine;
N-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclohexane-1,3-diamine;
30 *N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-[(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]cyclohexane-1,3-diamine;

N-(1-benzofuran-2-ylmethyl)-*N'*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine; *N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(pyridin-2-ylmethyl)cyclohexane-1,3-diamine, and

N-(4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclohexane-1,3-diamine;

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

15. A compound of formula I as claimed in any previous claim for use as a medicament.

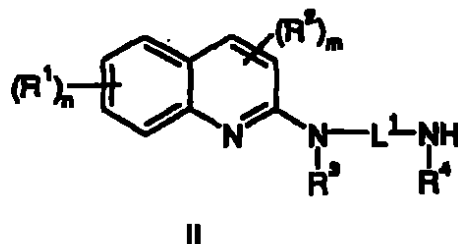
16. A pharmaceutical formulation comprising a compound of formula I, as defined in any one of claims 1 to 14 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

17. Use of a compound of formula I, as defined in any one of claims 1 to 14 in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of conditions associated with obesity.

18. A method of treating obesity, psychiatric disorders, anxiety, anxiety-depressive disorders, depression, bipolar disorder, ADHD, cognitive disorders, memory disorders, schizophrenia, epilepsy, and related conditions, and neurological disorders and pain related disorders, comprising administering a pharmacologically effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 14 to a patient in need thereof.

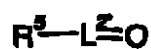
19. A compound as defined in any one of claims 1 to 14 for use in the treatment of obesity.

20. A process for the preparation of compounds of formula I comprising reacting a compound of formula II



in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^1 , n and m are as previously defined with a compound of formula III

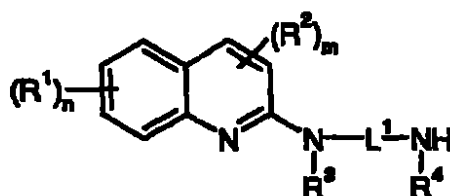
8035



III

in which R^5 is as previously defined and L^2 represents a group which after reaction of compounds II and III gives L^2 on reduction, under reductive alkylation conditions.

21. Intermediates of formula II



II

in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^1 , n and m are as defined in claim 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International
PCT/GB 03/02884

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/47 C07D215/38 C07D409/12 C07D401/12 C07D407/12
A61K31/4709 A61P3/04 A61P25/00

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

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base used, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 55677 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC, UK) 4 November 1999 (1999-11-04) cited in the application examples 1A,27A,29A,33B,62D	1,21
X	WO 97 43278 A (NOVO NORDISK A/S, DEN.;ANKERSEN, MICHAEL; STIDSEN, CARSTEN ENNGAARD; A) 20 November 1997 (1997-11-20) example 4	21
	-/-	

☒ 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 claims 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 underlain 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.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2003

Date of mailing of the international search report

06/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 60118 Patentieren 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 890 nl,
Fax (+31-70) 340-2010

Authorized officer

Schmid, J-C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 03/02884

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 17267 A (ZYNOGENETICS, INC., USA;OSTEOSCREEN, INC.) 30 April 1998 (1998-04-30) page 5, line 29 see formula (viii) page 29, line 15 page 29, line 19 claims 37,38 figures 141,144	1,15
X	WO 99 65897 A (CHIRON CORPORATION, USA) 23 December 1999 (1999-12-23) example 12 page 1, line 8 - line 13	1-21
X	US 3 020 283 A (SCHOCK, RICHARD U., JR. ET AL) 6 February 1962 (1962-02-06) cited in the application claim 1	1,15
P,X	WO 02 058702 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, UK) 1 August 2002 (2002-08-01) cited in the application claims; examples	1-21
P,A	EP 1 285 651 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 26 February 2003 (2003-02-26) the whole document	1-21
A	& WO 01 082925 A 8 November 2001 (2001-11-08)	1-21

Form PCT/ISA/210 (continuation of annex A of the PCT) (July 2002)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 03/02884

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/GB 03/02884

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9955677 A	04-11-1999	AU 3523599 A	16-11-1999
		BR 9909994 A	26-12-2000
		CA 2330564 A1	04-11-1999
		CN 1307565 T	08-08-2001
		WO 9955677 A1	04-11-1999
		EP 1084110 A1	21-03-2001
		HU 0103093 A2	28-02-2002
		JP 2002513005 T	08-05-2002
		NO 20005400 A	26-10-2000
		PL 343680 A1	27-08-2001
		TR 200003170 T2	22-01-2001
		US 6320051 B1	20-11-2001
		ZA 200005781 A	04-06-2001
WO 9743278 A	20-11-1997	AU 2764797 A	05-12-1997
		WO 9743278 A1	20-11-1997
		EP 0912551 A1	06-05-1999
		JP 2001525793 T	11-12-2001
		US 6159941 A	12-12-2000
		US 6127343 A	03-10-2000
		ZA 9704147 A	14-11-1997
WO 9817267 A	30-04-1998	AU 4988997 A	15-05-1998
		EP 0973513 A1	26-01-2000
		JP 2001510450 T	31-07-2001
		WO 9817267 A1	30-04-1998
		US 5948776 A	07-09-1999
		US 5965573 A	12-10-1999
		US 5990169 A	23-11-1999
		US 5939444 A	17-08-1999
		US 5922753 A	13-07-1999
		US 6017940 A	25-01-2000
		US 6153631 A	28-11-2000
		US 6342514 B1	29-01-2002
		US 5919808 A	06-07-1999
		US 6251901 B1	26-06-2001
		US 5994358 A	30-11-1999
WO 9965897 A	23-12-1999	AU 4956699 A	05-01-2000
		CN 1312807 T	12-09-2001
		EP 1087963 A1	04-04-2001
		WO 9965897 A1	23-12-1999
		US 2003130289 A1	10-07-2003
		US 6417185 B1	09-07-2002
		US 6489344 B1	03-12-2002
US 3020283 A	06-02-1962	NONE	
WO 02058702 A	01-08-2002	WO 02058702 A1	01-08-2002
EP 1285651 A	26-02-2003	AU 5259601 A	12-11-2001
		CA 2407149 A1	08-11-2001
		EP 1285651 A1	26-02-2003
		WO 0182925 A1	08-11-2001
		JP 2002241274 A	28-08-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de enero de 2004 (15.01.2004)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2004/004726 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/47, (72) Inventores, e
C07D 215/38, 409/12, 401/12, 407/12, A61K 31/4709, (75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
A61P 3/04, 25/00

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB2003/002884

(22) Fecha de Presentación Internacional:
4 de julio de 2003 (04.07.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0202134-3 8 de julio de 2002 (08.07.2002) SE

(71) Solicitante (para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, ME, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW únicamente): ASTRAZENECAB AB [SE/SE]; Soderström, S-151 85 (SE).

(71) Solicitante (para MG únicamente): ASTRAZENECAB UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

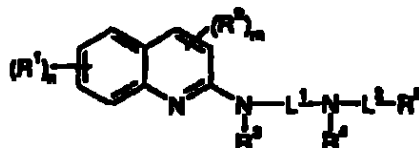
(72) Inventores, e
Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
RAY, Asim, Kumar [IN/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). SIGFRIDSSON, Emma, Margareta [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). LINUSSON, Anna, Stina, Maria [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). SANDBERG, Pernilla, Marie [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). INGHARDT, Tord [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). EVENSSON, Anette, Marie [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). BRICKMANN, Kay [DE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agente: ASTRAZENECAB; Global Intellectual Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(81) Países designados (nacionales): 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, GR, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

[Continúa en la página siguiente]

(54) Título: ANTAGONISTAS DE MCH1R



(I)

(57) Extracto: La presente invención provee compuestos de fórmula (I), en donde R¹ representa un grupo C₁₋₄alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro o un grupo C₁₋₄alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro; n representa 0 ó 1; R² representa un grupo C₁₋₄alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro o un grupo C₁₋₄alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro; m representa 0 ó 1; R³ representa H o un grupo C₁₋₄alquilo; L¹ representa una cadena alquileno (CH₂), en la cual r representa 2 ó 3 ó L¹ representa un grupo ciclohexilo en donde los dos nitrógenos que llevan R³ y R⁴, respectivamente, se enlazan al grupo ciclohexilo ya sea mediante las posiciones 1,3 ó 1,4 del grupo ciclohexilo ó L¹ representa un grupo ciclopentilo en donde los dos nitrógenos que llevan R³ y R⁴, respectivamente, se enlazan al grupo ciclopentilo mediante la posición 1,3 del grupo ciclopentilo y, adicionalmente, cuando R⁵ representa 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo, el grupo -L¹-N(R³)- conjuntamente representa un anillo piperídilo, el cual se enlaza a L² a través del nitrógeno de piperidínilo y a N-R³ mediante la posición 4 del anillo piperídilo, con la condición de que cuando R⁵ representa 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo, entonces r es únicamente 2; R⁴ representa H ó un grupo C₁₋₄alquilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo arilo o un grupo heteroarilo; L² representa un enlace o una cadena alquileno (CH₂), en la cual s representa 1, 2 ó 3 en donde la cadena alquileno se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo C₁₋₄alquilo, fenilo o heteroarilo; R⁵ representa arilo, un grupo heterocíclico o un grupo C₃₋₆cicloalquilo, el cual se fusiona de manera opcional a un fenilo o a un grupo heteroarilo; así como sus isómeros ópticos y racematos y sus sales farmacéuticamente aceptables; con las condiciones, procesos para preparar tales compuestos, su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, esquizofrenia, epilepsia y afecciones relacionadas, y trastornos neurológicos tales como demencia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer y trastornos asociados con el dolor, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

WO 2004/004726 A1



Ø 39

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

Publicado: — *con informe internacional de búsqueda*

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

4/1 40

ANTAGONISTAS DE MCH1R

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a ciertas *N*-cicloalquil-, aril- o heteroaril-*N'*-quinolin-2-ilalquildiaminas de fórmula I, a procesos para preparar tales compuestos, a su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos y neurológicos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la Invención

La hormona concentradora de melanina (MCH) es un péptido cíclico que se aisló por primera vez de los peces hace más de 15 años. En los mamíferos, la expresión del gen de la MCH se localiza en el aspecto ventral de la zona inserta y el área hipotalámica lateral (Breton et al., *Molecular and Cellular Neurosciences*, vol. 4, 271-284 (1993)). La última región del cerebro se asocia con el control de comportamientos tales como comer y beber, con la excitación y con la actividad motriz (Baker, B., *Trends Endocrinol. Metab.* 5: 120-126 (1994), vol. 5, No. 3, 120-126 (1994)). Aunque la actividad biológica en mamíferos no se ha definido completamente, trabajos recientes han indicado que la MCH promueve la acción de comer y el aumento de peso (US 5,849,708). Por consiguiente, la MCH y sus agonistas se han propuesto como tratamientos para anorexia nervosa y pérdida de peso debidas al SIDA, renopatía, o quimioterapia. Análogamente, los antagonistas de la MCH pueden usarse como tratamiento para la obesidad y otros trastornos caracterizados por alimentación compulsiva y peso corporal excesivo. Las proyecciones de la MCH se encuentran de un lado al otro del cerebro, incluida la médula espinal; un área importante en procesar la nocirrecepción indica que agentes que actúan a través del MCH1r, tales como compuestos de fórmula I, serán útiles en el tratamiento del dolor.

Se han identificado en humanos dos receptores de MCH (MCH1r

X
41

(Shimomura et al., Biochem Biophys Res Commun 1999 Aug 11; 261 (3): 622-6) & MCH2r (Hilol et al., J Biol Chem 2001 Jun 8; 276 (23): 20125-9)), mientras que sólo uno (MCH1r) está presente en la especie roedora (Tan et al. Genomics. 2002 Jun; 79 (6): 785-92). En ratones carentes de MCH1r, no hay aumento en la respuesta de ingestión de alimento a la MCH, y se aprecia un fenotipo delgado, sugiriendo que este receptor es responsable de la mediación del efecto de ingestión de alimento de la MCH (Marsh et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Mar 5; 99(5): 3240-5). Además, se ha demostrado que los antagonistas de receptor de la MCH bloquean los efectos de la ingestión de alimentos de la MCH (Takekawa et al. Eur J Pharmacol. 2002 Mar 8; 438 (3): 129-35), y reducen el peso corporal & adiposidad en ratas obesas inducida mediante dieta (Borowsky et al. Nat Med. 2002 Aug; 8 (8): 825-30). La conservación de la distribución y secuencia del MCH1r sugiere un papel similar para este receptor en el hombre y la especie roedora. Por consiguiente, los antagonistas de receptor de la MCH se han propuesto como tratamiento de la obesidad y otros trastornos caracterizados por una alimentación excesiva y peso corporal.

US 3,020, 283 divulga que ciertos *N,N'*-bis lepid-2-il 1,x-diamino C_{1-x} alcanos en donde x es un entero de 2 a 12 y *N,N'*-bis lepid-2-il diaminocicloalcanos son útiles como antihelmínticos.

US 5,093,333 divulga ciertas (ciclicaminoalquil) 2-aminoquinolinas *N*-sustituídas, que son útiles para tratar la función reducida del sistema colinérgico y, por consiguiente, útiles en el tratamiento de demencias que involucran el sistema colinérgico.

US 4,203,988 divulga ciertas ureas de piridinilo y quinolinilo que son útiles en el tratamiento de la secreción gástrica.

42

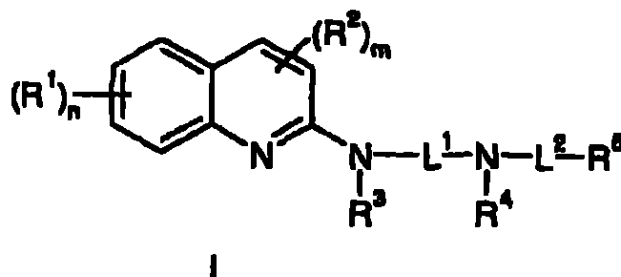
WO99/55677 divulga 2-(aminoalquilamino)quinolin-4-onas que son útiles como agentes antibacterianos.

WO02/58702 divulga 2-(aminoalquil amino) quinonas sustituidas que son antagonistas de urotensina II, de las cuales se afirma que son útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares caracterizadas por vasoconstricción anormal o excesiva y disfunción del miocardio e igualmente en enfermedades del sistema nervioso central (CNS), por ejemplo adicción, esquizofrenia, ansiedad y depresión y enfermedades metabólicas tales como diabetes.

La presente invención provee compuestos que son antagonistas de MCH1r, los cuales son útiles en tratar la obesidad y trastornos relacionados, trastornos psiquiátricos, trastornos neurológicos y el dolor.

Descripción de la Invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



en donde

R¹ representa un grupo C₁₋₄alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro o un grupo C₁₋₄ alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

n representa 0 ó 1;

X F 43

R^2 representa un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro o un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

m representa 0 ó 1;

R^3 representa H ó un grupo C_{1-4} alquilo;

L^1 representa una cadena alquileo $(CH_2)_r$ en la cual r representa 2 ó 3 ó L^1 representa un grupo ciclohexilo en donde los dos nitrógenos que llevan R^3 y R^4 , respectivamente, se enlazan al grupo ciclohexilo, ya sea mediante las posiciones 1,3 ó 1,4 del grupo ciclohexilo ó L^1 representa un grupo ciclopentilo en donde los dos nitrógenos que llevan R^3 y R^4 , respectivamente, se enlazan al grupo ciclopentilo a través de la posición 1,3 del grupo ciclopentilo y, adicionalmente, cuando R^5 representa 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo, el grupo $-L^1-N(R^4)-$ representa conjuntamente un anillo piperidilo que se enlaza a L^2 a través del nitrógeno piperidinilo y al $N-R^3$ mediante la posición 4 del anillo piperidilo, con la condición de que cuando R^5 representa 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo, entonces r es únicamente 2;

R^4 representa H ó un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

L^2 representa un enlace o una cadena alquileo $(CH_2)_s$ en la cual s representa 1, 2 ó 3, en donde la cadena alquileo se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo C_{1-4} alquilo, fenilo o heteroarilo;

R^5 representa arilo, un grupo heterocíclico o un grupo C_{3-8} cicloalquilo que se fusiona de manera opcional a un fenilo o a un grupo heteroarilo;

44

así como sus isómeros ópticos y racematos y sus sales farmacéuticamente aceptables;

con una primera condición de que cuando n es 0, y m es 1 y R^2 es metilo localizado en la posición 4 del anillo quinolina, y R^3 es H y R^4 es H y L^1 es $(CH_2)_2$ ó $(CH_2)_3$ ó 1,4-ciclohexilo, y L^2 es un enlace, entonces R^5 no es 4-metilquinolin-2-ilo;

y con una segunda condición de que cuando n es 0, y m es 0 ó 1 y R^2 es un grupo $C_{1,3}$ alcoxi localizado en la posición 4 del anillo quinolina, y R^3 es H ó un grupo $C_{1,3}$ alquilo y R^4 es H ó un grupo $C_{1,3}$ alquilo y L^1 es $(CH_2)_3$ y L^2 es metileno sustituido de manera opcional por uno o más grupos $C_{1,3}$ alquilo o fenilo, entonces R^5 no es fenilo, tienilo o indolilo sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos $C_{1,4}$ alquilo o halo.

El término "arilo" como se emplea aquí significa fenilo, naftilo, o 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: halo, un grupo $C_{1,4}$ alquilo, fenilo, o un grupo de fórmula NR^6R^7 , en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H ó un grupo $C_{1,4}$ alquilo.

El término "heteroarilo" como se emplea aquí significa tienilo, furilo o pirrolilo.

El término "grupo heterocíclico" como se emplea aquí significa tienilo, furilo, piridilo, pirrolilo, quinolinilo, indolilo, benzofuranilo o benzo[b]tienilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: halo, un grupo $C_{1,4}$ alquilo, un grupo $C_{1,4}$ acilo o nitro. En un grupo de compuestos el término "grupo heterocíclico" significa tienilo, furilo, pirrolilo, quinolinilo, indolilo o benzo[b]tienilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: halo, un grupo $C_{1,4}$ alquilo, un grupo $C_{1,4}$ acilo o nitro.

46 45

En un grupo de compuestos de fórmula (I): R^1 representa un grupo C_{1-4} alcoxi; n representa 0 ó 1; R^2 representa un grupo C_{1-4} alquilo; m representa 0 ó 1; R^3 representa H ó un grupo C_{1-4} alquilo; L^1 representa una cadena alquileo $(CH_2)_r$, en la cual r representa 2 ó 3 con la condición de que cuando r es únicamente 2, cuando R^5 representa 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo, o L^1 representa un grupo ciclohexilo en donde los dos nitrógenos que llevan R^3 y R^4 , respectivamente, se enlazan al grupo ciclohexilo ya sea mediante las posiciones 1,3 ó 1,4 del grupo ciclohexilo y, adicionalmente, cuando R^5 representa 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo, el grupo $-L^1-N(R^4)-$ representa conjuntamente un anillo piperidilo que se enlaza a L^2 a través del nitrógeno piperidinilo y a $N-R^3$ mediante la posición 4 al anillo piperidilo; R^4 representa H ó un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo arilo o un grupo heteroarilo; L^2 representa un enlace o una cadena alquileo $(CH_2)_s$, en la cual s representa 1, 2 ó 3, en donde la cadena alquileo se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo C_{1-4} alquilo, fenilo o heteroarilo; R^5 representa arilo, un grupo heterocíclico o un grupo C_{3-8} cicloalquilo, el cual se fusiona de manera opcional a un fenilo o a un grupo heteroarilo; así como sus isómeros ópticos y racematos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Siguen a continuación otros valores particulares de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L^1 , L^2 , n , m , r y s en compuestos de fórmula I. Se entenderá que tales valores pueden usarse, donde se estime apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas más arriba o más adelante en el texto.

Particularmente R^1 representa un grupo C_{1-4} alcoxi. Más particularmente R^1 representa metoxi. Muy particularmente R^1 representa 6-metoxi cuando n es 1.

Particularmente n representa 1.

Particularmente R^2 representa un grupo C_{1-4} alquilo. Más particularmente R^2 representa metilo. Muy particularmente R^2 representa 4-metilo cuando m es 1.

Particularmente m representa 1.

Particularmente L^1 representa trimetileno, 1,3-ciclopentilo, 1,3-ciclohexilo o 1,4-ciclohexilo o, cuando R^5 representa 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo, L^1 representa adicionalmente etileno. En un grupo de compuestos de fórmula I, L^1 representa trimetileno. En un segundo grupo de compuestos de fórmula I, L^1 representa 1,3-ciclohexilo. En un tercer grupo de compuestos de fórmula I, L^1 representa 1,4-ciclohexilo. En un cuarto grupo de compuestos de fórmula I, L^1 representa 1,3-ciclopentilo.

En un grupo particular de compuestos, el grupo $-L^1-N(R^4)-$ representa conjuntamente un anillo piperidilo que se enlaza a L^2 a través del nitrógeno piperidinilo y a $N-R^3$ mediante la posición 4 del anillo piperidilo, con la condición de que R^5 representa 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo.

Particularmente R^3 representa H ó un grupo C_{1-4} alquilo especialmente metilo. En un grupo particular de compuestos de fórmula I, R^3 representa H.

Particularmente L^2 representa un enlace, metileno, metilmetileno, dimetileno sustituido de manera opcional por fenilo, o trimetileno sustituido de manera opcional por metilo. En un grupo particular de compuestos de fórmula I, L^2 es metileno.

Particularmente R^4 representa H ó un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por un grupo heteroarilo. Más particularmente R^4 representa H, un grupo C_{1-4} alquilo o tienilmetilo. En un grupo particular de compuestos de fórmula I, R^4 representa H.

Particularmente R^5 representa fenilo, 2-naftilo ó 9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: metilo, cloro, dimetilamino o fenilo.

Más particularmente R^5 representa 4, 5, 6, 7-tetrahidrotianaft-4-ilo, benzo[*b*]tien-3-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, benzofuranilo, piridilo, 1*H*-pirrol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, ó 2-quinolinilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: nitro, metilo, acetilo o cloro.

Muy particularmente R^5 representa ciclopropilo, fenilo, 2, 4, 6-trimetilfenilo, 3, 4-diclorofenilo, 2-naftilo, 9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 5-nitro-3-tienilo, 2,5-dimetil-3-tienilo, 3-furanilo, 5-metil-2-furanilo, 1-acetil-1*H*-indol-3-ilo, 4, 5, 6, 7-tetrahidrotianaft-4-ilo, benzo[*b*]tien-3-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 2-quinolinilo, 1,1'-bifenil-4-ilo, 4-(dimetilamino)fenilo, 1*H*-pirrol-2-ilo ó 2,5-dicloro-3-tienilo.

El término "sal farmacéutica aceptable", donde tales sales son posibles, incluye sales de adición de base y ácido farmacéuticamente aceptables. Una sal apropiada, farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I, que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de fórmula I, que es suficientemente ácida, por ejemplo una sal de metal alcalino o alcalinotérreo tal como una sal de sodio, calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

A todo lo largo de la especificación y las reivindicaciones anexas, una fórmula química dada o nombre abarcarán todos sus estereoisómeros e

44/40

isómeros ópticos y racematos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, en donde existen tales isómeros y enantiómeros, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Los isómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, verbigracia, cromatografía o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros pueden aislarse mediante separación de racemato, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, resolución o HPLC. Los diastereómeros pueden aislarse mediante separación de mezclas de isómero, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, HPLC o cromatografía de destello. Alternativamente los estereoisómeros pueden elaborarse mediante síntesis quiral de materiales de partida quirales bajo condiciones que no causen racemización o epimerización, o por derivación, con un reactivo quiral. Todos los estereoisómeros se incluyen en el ámbito de la invención.

Las siguientes definiciones se aplicarán a todo lo largo de la especificación y las reivindicaciones anexas.

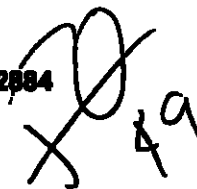
A menos que se especifique o indique lo contrario, el término "alquilo" denota un grupo alquilo recto o ramificado. Ejemplos de dicho alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo terciario.

A menos que se especifique o indique lo contrario, el término "alcoxi" denota un grupo O-alquilo, en donde alquilo es como se define más arriba.

A menos que se especifique o indique lo contrario, el término "halo" significará flúor, cloro, bromo o yodo.

La presente invención provee un compuesto seleccionado de:

N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,2-etanodiamina;



N-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;
N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;
N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,4-ciclohexanodiamina;
N-[(1-acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-ciclohexanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-[1-(3-tienil)etil]-1,3-propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,3-ciclohexanodiamina;
N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-(4,5,6,7-tetrahidrotianaft-4-il)-1,3-propanodiamina;
N-metil-*N'*-(2-quinolinil)-*N*-(3-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*, *N'*-bis(3-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;
N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N*-metil-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3-propanodiamina;
N-(2-feniletil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(1-benzo[*b*]tien-3-iletel)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-ciclohexanodiamina;
N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-metil-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-(2-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;
N-(3-furanilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N*-metil-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[1-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-4-piperidinil]-2-quinolinamina;
N-(1*H*-indol-3-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2-naftalenilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2,2-difeniletel)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

X 50

N-(1*H*-indol-3-ilmetil)-*N'*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,4-ciclohexanodiamina;

N, *N'*-di-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-(2-quinolinil)-*N'*-(2-quinolinilmetil)-1,3-propanodiamina;

N-[(1-acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-(ciclopropilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-(2-quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,4-ciclohexanodiamina;

N-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-[3-(5-metil-2-furanil)butil]-1,3-propanodiamina;

N-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-(1*H*-pirrol-2-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-[3-(5-metil-2-furanil)butil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-[(5-nitro-3-tienil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-[(5-nitro-3-tienil)metil]-1,3-propanodiamina;

N-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-(1*H*-pirrol-2-ilmetil)-1,3-propanodiamina;

N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N'*-metil-*N'*-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-[1-(2,5-dimetil-3-tienil)etil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-[1-(2,5-dicloro-tiofen-3-il)-etil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-[(1-acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-quinolin-2-ilciclohexano-1,3-diamina;

N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(3-tienilmetil)ciclopentano-1,3-diamina;

N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]ciclopentano-1,3-diamina;

(1*S*,3*S*)-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]ciclopentano-1,3-diamina

(1*S*,3*S*)-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N*-(3-tienilmetil)ciclopentano-1,3-diamina

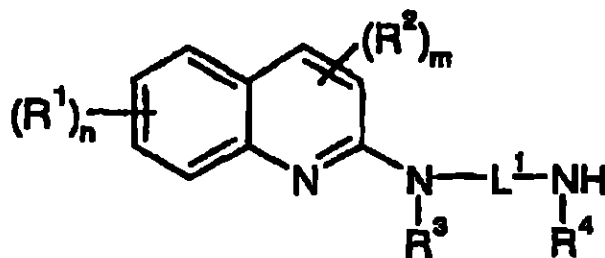
8/51

N-[(1-acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina;
N-(1*H*-indol-3-ilmetil)-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina;
N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(3-tienilmetil)ciclohexano-1,3-diamina;
N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]ciclohexano-1,3-diamina;
N-(1-benzofuran-2-ilmetil)-*N'*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina;
N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(piridin-2-ilmetil)ciclohexano-1,3-diamina y
N-(4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(3-tienilmetil)ciclohexano-1,3-diamina;
así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Métodos de Preparación

Los compuestos de la invención pueden prepararse como se describe más adelante, de acuerdo con cualquiera de los siguientes métodos. Sin embargo, la invención no se limita a estos métodos, los compuestos pueden prepararse igualmente como se describe para compuestos estructuralmente relacionados en el arte previo.

Compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula II,



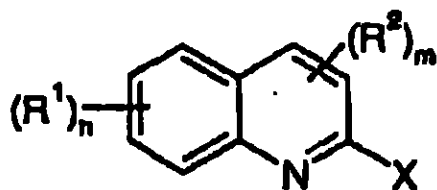
en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^1 , n y m son como se definen previamente, con un compuesto de Fórmula III



III

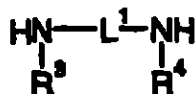
en la cual R^5 es como se define previamente y L^2 representa un grupo que, luego de la reacción de los compuestos II y III produce L^2 en reducción, bajo condiciones de alquilación reductiva. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula II y un compuesto de Fórmula III pueden hacerse reaccionar juntos a una temperatura en el rango de 0°C a 250°C , preferiblemente en el rango de 50°C a 150°C , opcionalmente en la presencia de un disolvente inerte, por ejemplo metanol, diclorometano o ácido acético en la presencia de un agente reductor, por ejemplo (polistirilmetil)trimetil-amonio cianoborohidruro o cianoborohidruro de sodio, que se soporta opcionalmente con polímero.

Compuestos de fórmula II pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula IV



IV

en la cual R^1 , R^2 , n y m son como se definen previamente y X es halo, particularmente cloro o bromo, con un compuesto de Fórmula V



V

a una temperatura en el rango de 0°C a 250°C , preferiblemente en el rango de 50°C a 150°C , opcionalmente en la presencia de un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, opcionalmente en la presencia de un sistema de

acoplamiento cruzado catalítico por ejemplo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y 2-(di-'butilfosfino)bifenilo o BINAP, y opcionalmente en la presencia de una base por ejemplo NaO^tBu .

Ciertos compuestos de fórmula II son novedosos y se reivindican como un aspecto adicional de la presente invención como intermedios útiles.

Los compuestos de la invención pueden aislarse de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales.

Personas expertas en el arte observarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención en una manera alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos de los procesos individuales mencionados más arriba en el texto pueden llevarse a cabo en un orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden llevarse a cabo en una etapa diferente en la ruta general (es decir, pueden llevarse a cabo transformaciones químicas sobre intermedios diferentes a los asociados más arriba en el texto con una reacción particular). Opcionalmente un nitrógeno en fórmula V puede protegerse antes de la reacción con un compuesto de Fórmula IV y, seguidamente, el compuesto de fórmula II obtenido se desprotege antes de la reacción con un compuesto de Fórmula III. Grupos protectores amina son conocidos por las personas expertas en el arte, por ejemplo, el grupo t-BOC.

La expresión "disolvente inerte" se refiere a un disolvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos de una manera que afecte adversamente el rendimiento del producto deseado.

Preparaciones Farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administrarán normalmente a través de la vía oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o en otras vías inyectables, sublingual, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o mediante

54

inhalación, en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo ya sea como ácido libre, o una sal de adición de base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, en una presentación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente a tratar y la vía de administración, las composiciones pueden administrarse a dosis variables.

Dosis diarias apropiadas de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son de alrededor de 0.001-10 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0.01-1 mg/kg de peso corporal.

Formulaciones orales son tabletas o cápsulas particularmente preferidas que pueden formularse por métodos conocidos a los expertos en el arte para proporcionar dosis del compuesto activo en el rango de 0.5mg a 500mg por ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 250 mg.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee además una formulación farmacéutica que incluye cualquiera de los compuestos de la invención, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en mezcla con coadyuvantes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden combinarse asimismo con otros agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con obesidad, trastornos psiquiátricos, trastornos neurológicos y dolor.

Propiedades Farmacológicas

Los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, esquizofrenia, epilepsia, y afecciones relacionadas, y trastornos neurológicos tales como demencia, esclerosis múltiple, síndrome de

Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer. Los compuestos son también potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos inmunitarios, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorios y gastrointestinales. Asimismo, los compuestos son potencialmente útiles como agentes para terminar el consumo de tabaco, tratar dependencia a la nicotina y/o tratar los síntomas de abstinencia de nicotina, reducir el ansia de nicotina y como agentes as antitabaquismo. Los compuestos pueden eliminar también el aumento en peso que acompaña normalmente el abandono del cigarrillo. Además, los compuestos son potencialmente útiles como agentes para tratar o prevenir la diarrea.

De igual modo, los compuestos son potencialmente útiles como agentes para reducir el ansia/reincidencia de sustancias adictivas que incluyen, pero no se limitan a agentes psicomotores-activos tales como nicotina, alcohol, cocaína, anfetaminas, opioideos, benzodiazepinas y barbitúricos. Los compuestos son también potencialmente útiles como agentes para tratar la adicción y/o el abuso de drogas.

En consecuencia, es deseable proveer un compuesto y un método de tratamiento que será activo en reducir el ansia de la sustancia objeto de abuso, y que no exacerba el índice de respuesta simpática causada por la sustancia objeto de abuso y que tiene efectos farmacodinámicos favorables.

Los compuestos son también potencialmente útiles como agentes para tratar trastornos del dolor, incluidos pero sin limitación a, dolor nocirreceptivo agudo y crónico, inflamatorio y neuropático y migraña.

En otro aspecto la presente invención provee un compuesto de Fórmula I como se reivindica en cualquier reivindicación previa para uso como un medicamento.

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de Fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psiquiátricos, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastorno bipolar, disfunción de déficit de atención/hiperactividad (ADHD), trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, esquizofrenia, epilepsia, y afecciones relacionadas, y trastornos neurológicos tales como demencia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer y trastornos asociados con el dolor, incluidos pero sin limitación a, dolor nocirreceptivo agudo y crónico, inflamatorio y neuropático y migraña, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente necesitado de ello.

En todavía otro aspecto la presente invención provee un método de tratar obesidad, trastornos psiquiátricos tales como trastornos psicóticos, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastorno bipolar, disfunción de déficit de atención/hiperactividad (ADHD), trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, esquizofrenia, epilepsia, y afecciones relacionadas, y trastornos neurológicos tales como demencia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer y trastornos asociados con el dolor, incluidos pero sin limitación a, dolor nocirreceptivo agudo y crónico, inflamatorio y neuropático y migraña, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente necesitado de ello.

Los compuestos de la presente invención son particularmente apropiados para el tratamiento de obesidad.

Terapia de Combinación

Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que sea útil en el tratamiento de trastornos asociados con el desarrollo y evolución de aterosclerosis tal como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes y obesidad. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede utilizarse en combinación con un compuesto que afecte la termogénesis, lipólisis, absorción de grasa, saciedad, o motilidad intestinal. Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que disminuya la proporción de LDL: HDL o un agente que cause una disminución en los niveles de circulación de colesterol LDL. En pacientes con diabetes sacarina los compuestos de la invención pueden combinarse igualmente con agentes terapéuticos usados para tratar complicaciones relacionadas con micro-angiopatías.

Los compuestos de la invención pueden usarse junto a otras terapias para el tratamiento de síndrome metabólico o diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas; éstos incluyen fármacos de biguanida, insulina (análogos sintéticos de insulina) y antihiper glucémicos orales (éstos se dividen en reguladores de la glucosa prandial e inhibidores de alfa-glucosidasa).

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, pueden administrarse en asociación con un agente modulador de PPAR. Agentes moduladores de PPAR incluyen, pero no se limitan a, un agonista PPAR alfa y/o gamma, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos. Agonistas PPAR alfa y/o gamma apropiados, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos son bien conocidos en el arte.

Adicionalmente, la combinación de la invención puede usarse en conjunción con una sulfonilurea. La presente invención incluye además un compuesto de la presente invención en combinación con un agente reductor

de colesterol. Los agentes reductores de colesterol mencionados en esta solicitud incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa). Apropiadamente, el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina.

En la presente solicitud, el término "agente reductor de colesterol" incluye igualmente modificaciones químicas de los inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como ésteres, profármacos y metabolitos, activos o inactivos.

La presente invención incluye también un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor del sistema de transporte de ácido biliar en el íleon (inhibidor de IBAT). La presente invención incluye asimismo un compuesto de la presente invención en combinación con una resina secuestrante de ácido biliar.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en forma opcional conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de uno o más de los siguientes agentes seleccionados de:

un inhibidor de CETP (proteína transportadora de ésteres de colesterol);

un antagonista de absorción de colesterol;

un inhibidor de MTP (proteína transportadora microsómica);

un derivado de ácido nicotínico, incluidos productos de combinación y liberación lenta;

un compuesto de fitoesterol;

probucol;

V. O. S. A.

un compuesto antiobesidad por ejemplo orlistat (EP 129,748) y sibutramina (GB 2,184,122 y US 4,929,629);

un compuesto antihipertensor por ejemplo un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (ACE), un antagonista de receptor de angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador alfa adrenérgico, un bloqueador beta adrenérgico, un bloqueador mixto alfa/beta adrenérgico, un estimulante adrenérgico, bloqueador de canales de calcio, un bloqueador AT-1 blocker, un salurético, un diurético o un vasodilatador;

un antagonista CB1 o agonista inversa;

otro antagonista de hormona concentradora de melanina (MCH);

un inhibidor de PDK; o

moduladores de receptores nucleares por ejemplo LXR, FXR, RXR, y RORalfa;

un SSRI;

un antagonista de serotonina;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en forma opcional conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Por consiguiente, en una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento de diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad eficaz de un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

X60

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método de tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad eficaz de un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende:

- a) un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato,

126

solvato de tal sal o profármaco; en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y

c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende:

a) un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, en una primera presentación farmacéutica unitaria;

b) un compuesto de una de las demás clases de compuestos descritos en esta sección de combinación o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y

c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de síndrome metabólico o diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en la manufactura de un medicamento para

uso en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en forma opcional conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de una cantidad eficaz de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en forma opcional conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Ejemplos Prácticos

La invención se describirá ahora en más detalle con los siguientes ejemplos que no tienen que interpretarse como limitantes de la invención.

Abreviaturas

aq.	acuoso
Ac	acetilo
BINAP	<i>rac</i> -2,2'-Bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo
Bu	butilo
DMF	<i>N, N'</i> -dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
HEK	riñón embriótico humano
HOAc	ácido acético
HPLC	cromatografía en líquido de alto rendimiento
LC-MS	cromatografía líquida-espectroscopia de masas

MeOH	metanol
Pol-BH ₃ CN	cianoborohidruro de (polistirilmetil)trimetilamonio
Pol-CHO	4-benciloxibenzaldehído polistireno
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
MeCN	acetonitrilo
NEt ₃	triethylamina
Tris	trishidroximetilaminometano
<i>t</i>	tert
rt.	temperatura de la sala
sat.	saturado
br	amplio
bs	singlete amplio
bt	triplete amplio
d	doblete
dd	doblete de dobletes
m	multiplete
q	cuartete
s	singlete
t	triplete
tt	triplete de tripletes
td	triplete de dobletes
bd	doblete amplio

Procedimientos Experimentales Generales

La cromatografía de columna de destello empleó gel de sílice de fase normal Matrex 60 Å (30-70) μM. Los espectros de masas se registraron en un Micromass ZQ single quadrupole equipado con una interface electrospray asistida neumáticamente (LC-MS). Las purificaciones se llevaron a cabo en una HPLC semi-preparativa con un colector de fracciones desencadenadas por masa, Shimadzu QP 8000, equipado con una

564

columna XTerra 100 mm x 19 mm C18 5 μm , o en una Waters FractionLynx HPLC con un colector de fracciones desencadenadas por masa, equipado con una columna Ace μm 5 μm C8 100 mm x 21.2 mm o en un Waters Prep LC 2000 con detección por UV, equipado con una columna Kromasil 10 μm C8 250 mm x 20 mm, o en una HPLC semi-preparativa HPLC, Shimadzu LC-8A, detector Shimadzu SPD-10A UV-vis equipado con una columna Waters Symmetry® 100 mm x 19 mm C18 5 μm . Los espectros ^1H NMR y ^{13}C NMR se obtuvieron a 298 K en un Varian Unity Plus 400 MHz, o un Varian INOVA 500 MHz o Bruker Avance 300 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con el pico residual del disolvente como estándar interno: CDCl_3 δ_{H} 7.26, δ_{C} 77.2; $\text{MeOH-}d_4$ δ_{H} 3.31, δ_{C} 49.0; $\text{DMSO-}d_6$ δ_{H} 2.50; δ_{C} 39.5 ppm, $\text{DMF-}d_7$ δ_{H} 2.75/2.95/8.05, acetona- d_6 δ_{H} 2.05, $\text{THF-}d_8$ δ_{H} 1.74/3.60 ppm. El calentamiento en microondas se llevó a cabo usando calentamiento de un solo nódulo en un Smith Creator de Personal Chemistry, Uppsala, Suecia.

Síntesis de Materiales de Partida e Intermedios

A1 N-Quinolin-2-ilpropano-1, 3-diamina

Una mezcla de 2-cloroquinolina (4.80 mmol, 1.0 g), 1, 3-propanodiamina (7.20 mmol, 0.534 g), NaO^tBu (6.72 mmol, 0.646 g), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.048 mmol, 0.011 g), y 2-(di- t butilfosfino)bifenilo (0.048 mmol, 0.014 g) en tolueno (12 mL) se agitó a 100°C bajo nitrógeno hasta que LC-MS indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura de la sala, se vertió en Et_2O (100 mL) y se filtró a través de un tapón de ayuda de filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó en una columna SiO_2 pre-empacada (70 g) eluido con CH_2Cl_2 (que contenía 0.5% HOAc, 300 mL), CH_2Cl_2 : MeOH (5:1, 300 mL), y finalmente con CH_2Cl_2 : MeOH: H_2O (10:6:1, que contenía 1% Et_3N) para producir 0.915 g (95%) del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 7.85 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.51 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.93 (quintete, $J = 6.8$ Hz, 2H).

6/63

A2 N-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1, 3-propanodiamina

El compuesto del título se preparó de 2-cloro-6-metoxi-4-metilquinolina y 1,3-propanodiamina usando el procedimiento descrito para la preparación A1. Rendimiento cuantitativo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.12-7.078 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.66 (bt, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.67 (quintete, $J = 6.8$ Hz, 2H).

A3 N-Quinolin-2-ilciclohexano-1, 4-diamina

El compuesto del título se preparó como una mezcla de isómeros de 2-cloroquinolina y ciclohexano-1,4-diamina usando el procedimiento descrito para la preparación A1. Rendimiento 94%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$, isómero mayor) δ 7.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 1H), 1.94-1.75 (m, 6H), 1.69-1.37 (m, 1H).

A4 N-Quinolin-2-ilciclohexano-1, 3-diamina

El compuesto del título se preparó como una mezcla de diastereómeros de 2-cloroquinolina y ciclohexano-1,3-diamina usando el procedimiento descrito para la preparación A1. Rendimiento 84%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$, isómero mayor) δ 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.48 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.07 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 1H), 1.41-1.23 (m, 2H).

A5 N-Quinolin-2-iletano-1, 2-diamina

El compuesto del título se preparó de 2-cloroquinolina y 1,2-etanodiamina usando el procedimiento descrito para la preparación de A1. Rendimiento 65%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.61-7.56

6766

(m, 2H), 7.47 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H).

A6 *N*-Metil-*N*-quinolin-2-ilpropano-1, 3-diamina

El compuesto del título se preparó de 2-cloroquinolina y *N'*-metil-1,3-propanodiamina usando el procedimiento descrito para la preparación A1. Rendimiento 61 %. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.87 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.02 (m, 2H).

A7 *N*-Metil-*N*-quinolin-2-ilpropano-1, 3-diamina

El compuesto del título se aisló de la preparación A6. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.02 (m, 2H).

A8 *N*-Piperidin-4-ilquinolin-2-amina

El compuesto del título se preparó de 2-cloroquinolina y piperidin-4-ilamina usando el procedimiento descrito para la preparación A1. Rendimiento 18%. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.77 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.21-7.07 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.80 (dt, $J = 3.1, 13.7$ Hz, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H).

A9 9-Formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno

Preparado de acuerdo con la preparación descrita en la literatura: H. Sunagawa, et al; Chem. Pharm. Bull. Vol. 27 (1979) pp 1806-1812; U.S. Pat. No. 4,224,344 Sunagawa et al, Sumitomo, Ltd.; Sep. 23, 1980; U.S. Pat. No. 4,358,620 Sunagawa et al, Sumitomo, Ltd.; Nov. 9, 1982.

A10 (1*R*,3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopentil metanosulfonato

Preparado de acuerdo con la preparación descrita en la literatura a partir de (-)-2-azabicyclo [2.2.1]hept-5-en-3-ona (>95% ee): H. Bergstrand, et al; Astra AB; New Pharmaceutically Active Compounds; W09811103; Mars 19, 1998.

All *tert*-butil[(1*S*,3*S*)-3-azidociclopentil]carbamato

NaN₃ (16.6 g, 0.25 mmol) se agregó a una solución agitada de (1*R*,3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopentil metanosulfonato (20 g, crudo, ~0.05 mol) en DMF (250mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h (de un día para otro). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura de la sala (rt.) y se vertió en H₂O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 400mL), 200 mL Et₂O y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía de destello [280 g gel de sílice, columna 6 x 22 cm, con EtOAc/heptano (2:3 → 1:1) como eluyente] produjo el compuesto del título (16.5 g, contaminado con DMF) como un aceite ligeramente amarillento, que se tomó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.52 (bs, 1H), 4.00–4.10 (m, 2H), 1.98–2.22 (m, 3H), 1.62–1.78 (m, 2H), 1.42–1.52 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

A12 *tert*-butil [(1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato

Un matraz que contenía *tert*-butil [(1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato (16.5 g, crudo ~0.05 mol) de A11 y 1.7 g Pd-C (pasta al 10%) en MeOH (300 mL) se expuso a una presión positiva de gas de hidrógeno (balón) durante el fin de semana. El catalizador se extrajo por filtración y la mezcla se concentró para producir el compuesto del título (9.5 g) como un aceite viscoso incoloro espeso. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 6.74 (bd, 1H), 3.86–3.92(m, 1H), 3.28 (quintete, 1H), 1.73–1.98 (m, 2H), 1.43–1.59 (m, 2H), 1.22–1.41 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.07–1.20 (m, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 155.0, 77.2, 50.8, 50.0, 42.6, 34.2, 31.2, 28.3. LC-MS [M+H]⁺ 201

A13 *N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina

✓ 68

Una mezcla de 2-cloro-6-metoxi-4-metilquinolina (1.20 mmol, 0.250 g), 1,3-ciclohexanodiamina (3.61 mmol, 0.412 g), NaO^tBu (1.70 mmol, 0.162 g), Pd(OAc)₂ (0.02 mmol, 0.004 g), y 2-(di-^tbutilfosfino)bifenilo (0.034 mmol, 0.010 g) en tolueno (5mL) se agitó a 100°C bajo argón durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura de la sala, se diluyó con EtOAc/MeOH 5:1 que contenía 1% NEt₃ y se cargó directamente en una columna de sílice corta (~2cm). La elución con EtOAc/MeOH 5:1 que contenía 1% NEt₃ produjo 0.241 g (70%) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (~6:1). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.52 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, isómero mayor), 7.52 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, isómero menor), 7.12 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.62 (bs, 1H, isómero menor), 6.53 (bs, 1H, isómero mayor), 4.27 (m, 1H, isómero menor), 3.88 (tt, *J* = 11.6, 3.8 Hz, 1H, isómero mayor), 3.80 (s, 3H), 3.02 (m, 1H, isómero menor), 2.76 (tt, *J* = 11.4, 3.8 Hz, 1H, isómero mayor), 2.44 (bs, 3H, isómero menor), 2.42 (bs, 3H, isómero mayor), 2.21 (m, 1H), 2.02-0.96(m, 7H); ¹³C NMR (101 MHz, MeOH-*d*₄, isómero mayor) δ 156.8, 155.9, 145.3, 144.1, 127.5, 125.1, 120.8, 114.2, 104.8, 55.9, 50.5, 49.6, 43.5, 35.8, 33.6, 24.3, 18.9; LC-MS [M+H]⁺ 286.1.

A14 *N*-(4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina

Una solución de 2-cloro-4-metilquinolina (0.200 g, 1.13 mmol) y 1,3-diaminociclohexano (0.51 g, 4.5 mmol) en 3 mL de piridina se sometió a calentamiento en microondas de un solo nódulo (210°C durante 1h). La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura de la sala y se evaporó. El producto crudo se analizó por cromatografía de destello en gel de sílice y se eluyó con EtOAc/MeOH/Et₃N 50:50:1 para producir 0.24 g (84%) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (~2.7:1).

¹H NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.7-7.8 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 6.70 (bs, 1H, isómero menor), 6.61 (bs, 1H, isómero mayor), 4.44 (m, 1H, isómero menor), 4.06 (m, 1H, isómero mayor), 2.48-2.55 (m, 3H plus 1H, isómero mayor), 2.32 (m, 1H, isómero menor), 1.2-2.1(m, 8H).

96

Ejemplos

Ejemplo 1

***N*-(9,10-Metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(quinolin-2-il)-1,2- etanodiamina**

Pol-BH₃CN (150 mg, pre-esponjado en CH₂Cl₂) se agregó a una solución de *N*-quinolin-2-iletano-1,2-diamina (0.299 mmol, 0.056 g) y 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno (0.225 mmol, 0.050 g) en MeOH:CH₂Cl₂ (1:1, que contenía 1% HOAc, 2.5 mL), y la pasta aguada resultante se sometió a calentamiento en microondas de un solo nódulo 100 °C, 5 min. La resina se extrajo por filtración y se lavó con porciones (1-2 mL) de CH₂Cl₂ y MeOH, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL), y se agregó Pol-CHO (140 mg), y la pasta aguada se agitó a temperatura de la sala durante 60 min. La resina se extrajo por filtración y se lavó con porciones (1-2 mL cada una) de CH₂Cl₂. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó en SiO₂ (EtOAc: MeOH 9:1) para producir 0.078 g (88%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.2, 9.0 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 1.4, 11.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.14 (dt, *J* = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 3H), 6.86 (dt, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 2H), 6.82- 6.75 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H).

Ejemplos 2 a 45 se llevaron a cabo usando el procedimiento descrito en Ejemplo 1 haciendo reaccionar una amina con un aldehído, tal como se especifica.

Ejemplo 2

***N*-(6-Metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,3- propanodiamina**

X/20

Este compuesto se preparó de *N*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina y 3-tiofenocarboxaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título en 34% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, DMF-*d*₇) δ 7.48-7.46 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 2.6, 13.5 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.53 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.82 (quintete, *J* = 6.7 Hz, 2H).

Ejemplo 3

***N*-(9,10-Metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, y se purificó en SiO₂ (CH₂Cl₂: MeOH 20:1 → 10:1, que contenía 1% HOAc) para producir el compuesto del título en 50% de rendimiento. ¹H NMR (MeOH-*d*₄, 400 MHz) δ 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.4, 9.3 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 5H), 7.31-7.22 (m, 5H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 5H), 6.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.31 (t, *J* = 1.4 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.23 (quintete, *J* = 6.5 Hz, 2H).

Ejemplo 4

***N*-(2-Quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 3-tiofeno-carboxaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) para producir el compuesto del título en 74% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50- 7.48 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.9 Hz,

1H), 7.20 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.05 (quintete, $J = 6.4$ Hz, 2H).

Ejemplo 5

***N*-(9,10-Metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,4-ciclohexanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-ilciclohexano-1,4-diamina y 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) para producir el compuesto del título como una mezcla diastereomérica en 25% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄, isómero mayor) δ 7.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 3H), 6.97 - 6.89 (m, 4H), 6.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.51 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 4H), 1.82 - 1.67 (m, 4H).

Ejemplo 6

***N*-(1-Acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1, 3-propanodiamina y 1-acetil-3-indolecarboxaldehído, y se purificó en SiO₂ (CH₂Cl₂: MeOH 40:1 → 2: 1) para producir el compuesto del título en 36% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄, rotámero mayor) δ 8.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.26-7.21(m, 2H), 7.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 2.8, 11.9$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H).

X 22

Ejemplo 7

***N*-(9,10-Metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-ciclohexanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-ilciclohexano-1, 3-diamina y 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantracene, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros en 60% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄, isómero mayor) δ 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.6, 1H), 7.46 (dt, 1.2, 7.4 Hz, 1H), 7.23-7.08 (m, 5H), 6.95-6.84 (m, 4H), 6.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.53 - 2.39 (m, 3H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.91-1.81(m, 2H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.29-1.12 (m, 2H).

Ejemplo 8

***N*-(2-Quinolinil)-*N'*-[1-(3-tienil)etil]-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1, 3-propanodiamina y 3-acetiltiofeno, pero sujeto a calentamiento en microondas de un solo nódulo 140 °C, 5 min., y se purificó en SiO₂ (CH₂Cl₂: MeOH 1:0 → 0:1) para producir el compuesto del título en 30% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 4H), 7.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 9

***N*-(2-Quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1, 3-ciclohexanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-ilciclohexano-1,3-diamina y 3-tiofenocarboxaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min

2/23

25 ml/min.) para producir el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros en 33% de rendimiento. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$), isómero mayor) δ 7.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.20-7.15(m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.59 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.37-1.21 (m, 2H).

Ejemplo 10

***N*-(9,10-Metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina y 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\%$ CH_3CN , 10 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título en 20% de rendimiento. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMF-}d_7$) δ 7.36-7.31 (m, 5H), 7.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 11.9, 2.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 2H).

Ejemplo 11

***N*-(2-Quinolinil)-*N'*-(4,5,6,7-tetrahidrotianaft-4-il)-1,3-propanodiamina (denominación alternativa *N*-quinolin-2-il-*N'*-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-4-il)propano-1,3-diamina)**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 4-keto-4,5,6,7-tetrahidrotianafteno, pero sujeto a calentamiento en microondas de un solo nódulo 120°C, 15 min., y se purificó en SiO_2 (CH_2Cl_2 : MeOH 10:0 $\rightarrow$ 4:1) para producir el compuesto del título en 34% de rendimiento. ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 7.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz,

1H), 7.38 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 3H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 3H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H).

Ejemplo 12

***N*-Metil-*N'*-(2-quinolinil)-*N*-(3-tienilmetil)-1, 3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-metil-*N'*-quinolin-2-ilpropano-1, 3-diamina y 3-tiofenocarboxaldehído, y se purificó en SiO₂ (CH₂Cl₂: MeOH 10:0 → 4:1) para producir el compuesto del título en 24% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.59-7.55(m, 2H), 7.46 (dt, $J = 1.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 2.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.16 (dt, $J = 1.2, 7.4$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 1.2.8, 4.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.90 (quintete, $J = 7.0$ Hz, 2H).

Ejemplo 13

***N*-(2-Quinolinil)-*N',N'*-bis(3-tienilmetil)-1, 3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 3-tiofeno-carboxaldehído, pero sujeto a calentamiento en microondas de un solo nódulo 110°C, 5min., y se purificó en SiO₂ (CH₃Cl: MeOH 10:1 → 2:1) para producir el compuesto del título en 30% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.23 (bs, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.91 (quintete, $J = 7.0$ Hz, 2H).

Ejemplo 14

***N*-(9,10-Metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N*-metil-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-metil-*N'*-quinolin-2-ilpropano-1, 3-diamina y 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, y se purificó en SiO₂, (CH₂Cl₂: MeOH 10:0 → 4:1) para producir el compuesto del título en 11% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.71 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*= 8.2 Hz, 2H), 7.45 (t, *J*= 7.4 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 5H), 6.89-6.83 (m, 4H), 6.40 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.5₁-3.48 (m, 4H), 2.76 (t, *J*= 6.9 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 2H).

Ejemplo 15

***N*-(2-Quinolinil)-*N'*-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1, 3-propanodiamina y 2, 4, 6-trimetil-benzaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) para producir el compuesto del título en 27% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.87 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*= 9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.90 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.71 (t, *J*= 6.2 Hz, 2H), 3.21 (t, *J*= 6.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (quintete, *J*= 6.5 Hz, 2H).

Ejemplo 16

***N*-(2-Feniletíl)-*N'*-(2-quinolinil)-1, 3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1, 3-propanodiamina y fenilacetaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título en 4% de rendimiento. ¹H

X 76

NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 7.30-7.19 (m, 4H), 7.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.77 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.11 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.04 (quintete, J = 6.5 Hz, 2H).

Ejemplo 17

***N*-(1-Benzo[*b*]tien-3-iletíl)-*N'*-(2-quinolinil)-1, 3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1, 3-propanodiamina y 3-acetiltianafteno pero sujeto a calentamiento en microondas de un solo nódulo 120°C, 2 x 5 min, y se purificó en SiO₂ (CH₂Cl₂: MeOH 10:0 → 4:1) para producir el compuesto del título en 30% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.88-7.80 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 1.4, 9.1 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.91- 2.85 (m, 1H), 1.98 (octet, J = 6.7 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Ejemplo 18

***N*-[(3,4-Diclorofenil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1, 3-ciclohexanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-ilciclohexano-1,4-diamina y 3, 4-diclorobenzaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título como una mezcla diastereomérica en 66% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH- d_4 , isómero mayor) δ 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 2.0, 10.1 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.47 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.29-1.12 (m, 2H).

277

Ejemplo 19***N*-(9,10-Metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-metil-*N'*-(2-quinolinil)-1, 3-propanodiamina.**

El compuesto del título se aisló de la síntesis de Ejemplo 14. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 3H), 7.15-7.10 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94-6.86 (m, 4H), 4.26 (s, 1H), 3.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.01 (quintete, *J* = 7.0 Hz, 2H).

Ejemplo 20***N*-(2-Quinolinil)-*N'*-(2-tienilmetil)-1, 3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1, 3-propanodiamina y 2-tiofenocarboxaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título en 18% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.7, 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 3.7, 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.00 (quintete, *J* = 6.8 Hz, 2H).

Ejemplo 21***N*-(3-Furanilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1, 3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 3-furaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) para producir el compuesto del título en 21% de rendimiento.

X RO

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.46 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.03 (quintete, $J = 6.6$ Hz, 2H).

Ejemplo 22

***N*-[(3,4-Diclorofenil)metil]-*N*-metil-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-metil-*N'*-quinolin-2-ilpropano-1, 3-diamina y 3,4-diclorobenzaldehído, y se purificó en SiO_2 (CH_2Cl_2 : MeOH 10:0 $\rightarrow$ 4:1) para producir el compuesto del título en 20% de rendimiento. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 7.79 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.49 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.87 (quintete, $J = 7.2$ Hz, 2H).

Ejemplo 23

***N*-[1-(9,10-Metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-4-piperidinil]-2-quinolinamina**

Este compuesto se preparó de *N*-piperidin-4-ilquinolin-2-amina y 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metanoantraceno, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow$ 100% CH_3CN , 15 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título en 53% de rendimiento. ^1H NMR (400 MHz, $\text{THF-}d_8$) δ 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99-6.90 (m, 4H), 6.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.22- 4.15 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.12 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.52 (dt, $J = 2.6, 12.6$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.59 (dq, $J = 4.4, 12.7$ Hz, 2H).

Ejemplo 24

***N*-(1*H*-Indol-3-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina e indol-3-carboxaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título en 19% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 3H), 7.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.06 (quintete, *J* = 6.6 Hz, 2H).

Ejemplo 25

***N*-(2-Naftilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1, 3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 2-naftaldehído, pero la reacción se llevó a cabo a temperatura de la sala (sin nodo único de calentamiento en microondas) usando NaBH₃CN, y se purificó en SiO₂ (CH₂Cl₂: MeOH 40:1 → 10:1, que contenía 1% HOAc) para producir el compuesto del título en 73% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.91 - 7.87 (m, 4H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 6.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (quintete, *J* = 6.6 Hz, 2H).

Ejemplo 26

***N*-(2,2-Difeniletíl)-*N'*-(2-quinolinil)-1, 3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y difenil-acetaldehído, pero la reacción se llevó a cabo a temperatura de la sala (sin nodo único de calentamiento en microondas) usando NaBH₃CN, y se

purificó en SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH 30:1 → 10:1, que contenía 1% HOAc) para producir el compuesto del título en 53% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.86 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 12H), 6.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H).

Ejemplo 27

***N*-(1*H*-Indol-3-ilmetil)-*N'*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina e indol-3-carboxaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) para producir el compuesto del título en 22% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 4H), 6.96 (dd, *J* = 2.7, 12.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.50 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.04 (quintete, *J* = 6.5 Hz, 2H).

Ejemplo 28

***N*-[(3,4-Diclorofenil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1, 3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 3,4-dicloro-benzaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título en 44% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.5, 10.5 Hz, 1H), 7.19-7.15(m, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.9 Hz,

1/81

1H), 3.92 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.96 (quintete, $J = 6.7$ Hz, 2H).

Ejemplo 29

***N*-[(3,4-Diclorofenil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,4-ciclohexanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-ilciclohexano-1,4-diamina y 3,4-diclorobenzaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título como una mezcla de isómeros en 45% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.65- 7.46 (m, 5H), 7.35 (dd, $J = 2.0, 10.3$ Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 3H).

Ejemplo 30

***N, N'*-Di-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

El compuesto del título se aisló en 3% de rendimiento de la síntesis de 2-quinolinil-1,3-propanodiamina. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.59 (bs, 4H), 1.92 (bt, $J = 5.7$ Hz, 2H).

Ejemplo 31

***N*-(2-Quinolinil)-*N'*-(2-quinolinilmetil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 2-quinolina-carboxaldehído, y se purificó en SiO₂ (EtOAc: MeOH 1:0 → 0:1) para producir el compuesto del título en 27% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.58-

8382

7.47 (m, 4H), 7.33 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.96 (quintete, $J = 6.7$ Hz, 2H).

Ejemplo 32

***N*-[(1-Acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 1-acetil-3-indolcarboxaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 min 25 ml/min.) para producir el compuesto del título en 25% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, acetona-*d*₆, rotámero mayor) δ 7.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 9.3$, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.90-1.86 (m, 2H).

Ejemplo 33

***N*-(Ciclopropilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y ciclopropanocarboxaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) para producir el compuesto del título en 17% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.10 (quintete, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.12-1.02 (m, 1H), 0.71-0.67 (m, 2H), 0.40-0.37 (m, 2H).

Ejemplo 34

***N*-(2-Quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,4-ciclohexanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-ilciclohexano-1,4-diamina y 3-tiofenocarboxaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25 ml/min.) para producir el compuesto del título como una mezcla diastereomérica en 27% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄, isómero mayor) δ 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 9.3, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.65 (septete, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 5H), 1.64-1.54 (m, 1H).

Ejemplo 35***N*-([1,1'-Bifenil]-4-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 4-bifenilcarboxaldehído, pero la reacción se llevó a cabo a temperatura de la sala (sin nodo único de calentamiento en microondas) usando NaBH₃CN, y se purificó en SiO₂ (CH₂Cl₂: MeOH 30:1 → 10:1, que contenía 1% HOAc) para producir el compuesto del título en 46% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 5H), 7.48-7.40 (m, 5H), 7.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.07 (m, 2H).

Ejemplo 36***N*-(6-Metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-[3-(5-metil-2-furanil)butil]-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina y 3-(5-metil-2-furil)butiraldehído, y se purificó usando

2584

HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título en 46% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.96 - 5.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.53 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.25 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 37

***N*-[[4-(Dimetilamino)fenil]metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 4-dimetil-aminobenzaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título en 22% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.5, 9.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 4H), 6.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.05 (quintete, *J* = 6.6 Hz, 2H).

Ejemplo 38

***N*-(1*H*-Pirrol-2-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1, 3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y pirrol-2-carboxaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 min 25 ml/min.) para producir el compuesto del título en 61% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.86 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 1.7, 9.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.81 (dd, *J* = 1.5, 4.3 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 1.8, 5.0 Hz, 1H), 6.13 (t,

$J = 3.2$ Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.04 (quintete, $J = 6.5$ Hz, 2H).

Ejemplo 39

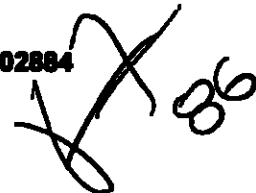
***N*-[3-(5-Metil-2-furanil)butil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 3-(5-metil-2-furil)-butiraldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 min 25 ml/min.) para producir el compuesto del título en 19% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 1.2, 9.3$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 5.84-5.83 (m, 2H), 3.62 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.92-2.75 (m, 4H), 2.18 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.98 (quintete, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.87-1.78 (m, 4H).

Ejemplo 40

***N*-[(5-Nitro-3-tienil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1, 3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 5-nitrotiofeno-3-carboxaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 15 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título en 64% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.94 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.04 (quintete, $J = 6.6$ Hz, 2H).

**Ejemplo 41*****N*-(6-Metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-[(5-nitro-3-trienil)metil]-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina y 5-nitrotiofeno-3-carboxaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título en 63% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, DMF-*d*₇) δ 8.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.87-7.87 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 2.8, 11.7 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.82 (quintete, *J* = 6.7 Hz, 2H).

Ejemplo 42***N*-(6-Metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-(1H-pirrol-2-ilmetil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina y pirrol-2-carboxaldehído, y se purificó usando HPLC (95% 0.1 M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10 min 25ml/min.) para producir el compuesto del título en 83% de rendimiento. ¹H NMR (400 MHz, DMF-*d*₇) δ 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 3.0, 11.9 Hz, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.19-6.17 (m, 1H), 6.15-6.13 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.11-2.10 (m, 2H).

Ejemplo 43***N*-[(3,4-Diclorofenil)metil]-*N'*-metil-*N'*-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

El compuesto del título se aisló de la síntesis de Ejemplo 22. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 7.93 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.45-7.37(m, 3H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 2.0$, 10.3 Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.91 (quintete, $J = 7.0$ Hz, 2H).

Ejemplo 44

***N*-[1-(2,5-Dimetil-3-tienil)etil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 3-acetil-2,5-dimetiltiofeno, pero sujeto a calentamiento en microondas de un solo nódulo 120°C, 10 min., y se purificó en SiO_2 (CH_2Cl_2 : MeOH 10:0 $\rightarrow$ 4: 1) para producir el compuesto del título en 26% de rendimiento. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 7.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 1.7$, 9.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.7₁-3.55 (m, 2H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.91 (s, 3H).

Ejemplo 45

***N*-[1-(2,5-Dicloro-tiofen-3-il)-etil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina**

Este compuesto se preparó de *N*-quinolin-2-il-1,3-propanodiamina y 1-(2,5-dicloro-tiofen-3-il)-etanona, pero sujeto a calentamiento en microondas de un solo nódulo 120°C, 5min., y se purificó en SiO_2 (CH_2Cl_2 : MeOH 10:0 $\rightarrow$ 4:1) para producir el compuesto del título en 11% de rendimiento. ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (bt, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.16 (dt, $J = 1.2$, 7.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.69 (bd, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.93 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

Ejemplo 46

***N*-[*(1*-acetil-*1H*-indol-3-il)metil]-*N'*-quinolin-2-ilciclohexano-1,3-diamina**

Una solución de *N*-quinolin-2-ilciclohexano-1,3-diamina (1.01 mmol, 0.243 g) y 1-acetil-1*H*-indol-4-carboxaldehído (0.63 mmol, 0.118 g) en MeOH: CH₂Cl₂ (1:2, que contenía 1% HOAc, 9mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1h, luego de lo cual se agregó una solución de NaBH₃CN (2.50 mmol, 0.16 g) en MeOH (1.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala hasta que LC/MS indicó que el material de partida se había consumido. Se agregó metanol (10mL) y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó en SiO₂ eluido con CH₂Cl₂: MeOH (95:5) y, finalmente, CH₂Cl₂: MeOH (9:1) para producir 0.095 g (37%) del compuesto del título como una mezcla diastereomérica (aprox. 3:1). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, isómero mayor), 8.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, isómero menor), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.63-7.12 (m, 8H), 6.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, isómero menor), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, isómero mayor), 4.42 (m, 1H, isómero menor), 4.06-3.96 (m, 1H, isómero mayor), 3.97 (s, 2H, isómero mayor), 3.96 (s, 2H, isómero menor), 3.00 (m, 1H, isómero menor), 2.82 (tt, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H, isómero mayor), 2.60 (s, 3H, isómero mayor), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.46 (s, 3H, isómero menor), 2.14-1.09 (m, 7H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mezcla de isómeros) 168.4, 156.0, 148.0, 137.4, 137.2, 136.0, 129.8, 129.4, 127.3, 125.9, 125.3, 123.5, 123.2, 122.7, 121.8, 121.5, 119.0, 118.8, 116.7, 111.6, 111.0, 55.4, 52.3, 48.5, 46.0, 42.0, 41.8, 39.5, 32.7, 32.6, 31.7, 23.9, 22.1, 19.9.

LC-MS [M+H]⁺ 413

Ejemplo 47

***(1S,3S)*-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(3-tienilmetil)ciclopentano-1, 3-diamina**

9/09

a) *tert*-butil {(1*S*,3*S*)-3-[(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)amino] ciclopentil}carbamato

Una mezcla de 2-cloro-6-metoxi-4-metilquinolina (3.33 mmol, 0.690 g), *tert*-butil [(1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato (5.0 mmol, 1.00 g), NaO^tBu (4.66 mmol, 0.45 g), Pd(OAc)₂ (0.33 mmol, 0.075 g), y BINAP (0.33 mmol, 0.207 g) en tolueno (30 mL) se agitó a 100 °C bajo nitrógeno hasta que LC/MS indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura de la sala, se vertió en Et₂O (300mL) y se lavó con salmuera. Entonces se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en una columna SiO₂ eluido con CH₂Cl₂:MeOH (95:5) para producir 0.618 g (50%) del compuesto del título.

LC-MS [M+2H]⁺ 373

b) (1*S*,3*S*)-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

Tert-butil {(1*S*,3*S*)-3-[(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)amino] ciclopentil} carbamato (1.48 mmol, 0.550 g) y TFA (3 mL) en CHCl₃ (7 mL) se agitó a la temperatura de la sala durante 6 horas. La LC indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla se evaporó entonces a sequedad. El pH se ajustó a 10 con una solución 2 *N* de NaOH y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, para producir 0.400 g (99%) del compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, 1H), 7.16-7.20 (dd 1H), 7.04 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.24 (br, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.73 (br, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.41 (m, 2H).

c) (1*S*,3*S*)-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(3-tienilmetil) ciclopentano-1,3-diamina

(1*S*,3*S*)-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0.74 mmol, 0.200 g) y tiofeno-3-carboxilaldehído (0.74 mmol, 0.083 g) en

4/90

MeOH:CH₂Cl₂ (1:1, que contenía 1% HOAc, 5mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego de lo cual se agregó una solución de NaBH₃CN (1.48 mmol, 0.093 g) en MeOH (1mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala hasta que LC-MS indicó que el material de partida se había consumido. Se agregó metanol (5mL) y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en MeCN y se filtró. El filtrado se evaporó entonces a sequedad, se disolvió en MeCN (10 mL) y se purificó por HPLC preparativa (H₂O: MeCN) para producir 0.180 g (95%) del compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.19-7.23 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.75 (br, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.49-1.53 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 155.6, 155.1, 144.9, 141.7, 128.0, 127.8, 126.2, 124.2, 122.0, 120.7, 111.4, 104.0, 57.7, 56.0, 52.3, 47.9, 41.2, 32.9, 32.2, 19.6.

MS (ESI) 368 (M + H⁺).

Ejemplo 48

(1*S*,3*S*)-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]ciclopentano-1,3-diamina

(1*S*,3*S*)-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0.74 mmol, 0.200 g) y 1-metil indol-3-carboxialdehído (0.74 mmol, 0.118 g) en MeOH:CH₂Cl₂ (1:1, que contenía 1% HOAc, 5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1h, luego de lo cual se agregó una solución de NaBH₃CN (1.48 mmol, 0.093 g) en MeOH (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala hasta que LC-MS indicó que el material de partida se había consumido. Se agregó metanol (5mL) y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en MeCN y se filtró. El filtrado se evaporó entonces a sequedad, se disolvió en MeCN (10 mL) y se purificó por HPLC preparativa (H₂O: MeCN) para producir 0.050 g (16%) del compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.68 (m, 2H),

✓X
a1

7.25-7.30 (m, 3H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.90 (br, 1H), 4.40-4.44 (q, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.44-3.48 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.31-2.35 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 1H), 1.54-1.60 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 155.4, 154.8, 144.6, 143.0, 137.2, 127.6, 127.5, 123.9, 121.8, 120.4, 119.1, 118.9, 113.2, 111.0, 109.4, 103.7, 57.4, 55.7, 52.1, 43.2, 40.8, 32.7, 32.6, 31.8, 19.3.

LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.

Ejemplo 49

***N*-[(1-acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina**

A una solución agitada de *N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina (0.526 mmol, 0.150 g) y 1-acetil-1*H*-indol-3-carbaldehído (0.53 mmol, 0.098 g) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 2:1 que contenía 1% HOAc (5 mL), se agregó cianoborohidruro de sodio (0.89 mmol, 0.056 g). Luego de 24 h, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de destello, para producir 0.119 g (50%) del diastereómero mayor del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 3H), 7.19 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.88 (br, 1H), 4.04-3.95 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.11-1.82 (m, 4H), 1.52-1.11 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.6, 155.0, 154.7, 144.0, 143.5, 136.2, 130.0, 127.9, 125.4, 124.1, 123.7, 122.7, 121.9, 120.0, 119.0, 116.8, 112.1, 103.8, 55.7 (2C), 48.7, 42.1, 40.1, 33.1, 32.8, 24.1, 22.4, 19.1; LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.3.

Se aisló un diastereómero menor y se purificó aún más mediante HPLC (95% 0.1M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow$ 100% CH_3CN , 10 mL/min) para producir 0.027 g (11%) del diastereómero menor del compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (bs, 1H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.69 (bs, 1H), 4.29 (bs,

y3
a2

1H), 4.01 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.03 (bs, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.92-1.4 (m, 9H); LC-MS $[M+H]^+$ 457.3.

Ejemplo 50

***N*-(1*H*-indol-3-ilmetil)-*N'*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina**

El compuesto del título se aisló de la síntesis de Ejemplo 49 y se purificó aún más mediante HPLC (95% 0.1M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10mL/min) para producir 0.013 g (6%) del compuesto del título como un diastereómero único. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17-7.09 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.92 (tt, $J = 11.4, 3.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.86 (tt, $J = 11.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 1H), 1.24-1.11 (m, 3H); LC-MS $[M+H]^+$ 415.3.

Ejemplo 51

***N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(3-tienilmetil)ciclohexano-1,3-diamina**

N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina (0.16 mmol, 0.046 g) en CH₂Cl₂/MeOH 1:1 (1.2 mL), tiofeno-3-carboxaldehído (0.12 mmol, 0.014 g) en CH₂Cl₂ (0.6mL) y HOAc (0.060mL) se agregó a Pol-BH₃CN (150 mg, pre-esponjado en CH₂Cl₂, 0.6 mL). La pasta aguada resultante se sometió a calentamiento en microondas de un solo nódulo 100°C, 5 min. La resina se filtró y se lavó con porciones (1-2 mL) de CH₂Cl₂ y MeOH, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en HPLC (95% 0.1M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 10mL/min) para producir 0.021 g (39%) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (~5:1). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.56 (m, 1H, isómero menor), 7.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, isómero mayor), 7.44- 7.40 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H, isómero menor),

y/a3

7.25 (m, 1H, isómero menor), 7.19-7.13 (m, 3H) 7.07 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H, isómero menor), 6.66 (bs, 1H, isómero menor), 6.59 (bs, 1H, isómero mayor), 4.36 (m, 1H, isómero menor), 4.02 (s, 2H, isómero mayor), 4.01 (s, 2H, isómero menor), 3.94 (tt, $J = 11.5, 3.7$ Hz, 1H, isómero mayor), 3.87 (s, 3H, isómero menor), 3.86 (s, 3H, isómero mayor), 3.10 (m, 1H, isómero menor), 2.94 (tt, $J = 11.6, 3.7$ Hz, 1H, isómero mayor), 2.52-2.46 (m, 1H, isómero mayor), 2.52 (s, 3H, isómero menor), 2.50 (s, 3H, isómero mayor), 2.34-2.28 (m, 1H, isómero menor), 2.12-1.15 (m, 7H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{MeOH}-d_4$, isómero mayor) δ 156.6, 156.2, 145.7, 143.7, 137.9, 129.0, 127.5, 127.3, 125.4, 125.2, 120.9, 114.3, 104.9, 56.3, 56.0, 49.3, 45.1, 38.9, 33.6, 31.4, 23.9, 18.9; LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.2.

Ejemplo 52

***N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]ciclohexano-1, 3-diamina**

N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina (0.16 mmol, 0.046 g) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 (1.2 mL), 1-metilindol-3-carboxaldehído (0.13 mmol, 0.021 g) en CH_2Cl_2 (0.6 mL) y HOAc (0.060 mL) se agregó a $\text{Pol-BH}_3\text{CN}$ (150 mg, pre-esponjado en CH_2Cl_2 , 0.6 mL). La pasta aguada resultante se sometió a calentamiento en microondas de un solo nódulo 100°C , 10 min. La resina se filtró y se lavó con porciones (1-2 mL) de CH_2Cl_2 y MeOH, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en HPLC (95% 0.1M solución amortiguadora de acetato de amonio: 5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\%$ CH_3CN , 10 mL/min) para producir 0.021 g (34%) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (~6:1). ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, isómero mayor), 7.59-7.55 (m, 1H, isómero menor), 7.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, isómero mayor), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, isómero mayor), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, isómero menor), 7.27 (s, 1H, isómero mayor), 7.23-7.07 (m, 5H), 7.01-6.97 (m, 1H, isómero menor), 6.62 (s, 1H, isómero menor), 6.58 (s, 1H, isómero mayor), 4.36 (m, 1H, isómero menor), 4.20 (s, 2H), 3.95 (tt, $J = 11.4, 3.7$ Hz, 1H, isómero

4/5
94

mayor), 3.87 (s, 3H, isómero menor), 3.85 (s, 3H, isómero mayor), 3.78 (s, 3H, isómero mayor), 3.59 (s, 3H, isómero menor), 3.21 (m, 1H, isómero menor), 3.07 (tt, $J = 11.5, 3.4$ Hz, 1H, isómero mayor), 2.58-2.40 (m, 1H), 2.51 (s, 3H, isómero menor), 2.49 (s, 3H, isómero mayor), 2.18-1.19 (m, 7H); LC-MS $[M+H]^+$ 429.3.

Ejemplo 53

***N*-(1-benzofuran-2-ilmetil)-*N'*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il) ciclohexano-1,3-diamina**

N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina (0.14 mmol, 0.040 g) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 (1.2 mL), benzofuran-2-carboxaldehído (0.13 mmol, 0.018 g) en CH_2Cl_2 (0.6 mL) y HOAc (0.060 mL) se agregó a $\text{Pol-BH}_3\text{CN}$ (150 mg, pre-esponjado en CH_2Cl_2 , 0.6 mL). La pasta aguada resultante se sometió a calentamiento en microondas de un solo nódulo 100°C , 10 min. La resina se filtró y se lavó con porciones (1-2 mL) de CH_2Cl_2 y MeOH, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en una columna de sílice de 25 mm Biotage Horizon (gradiente lineal EtOAc/MeOH 19:1, que contenía 1% $\text{NEt}_3 \rightarrow \text{EtOAc/MeOH}$ 1:1, que contenía 1% NEt_3 , 10 mL/min) para producir 0.015 g (26%) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (~10:1). ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.54-7.10 (m, 7H), 6.68 (s, 1H, isómero mayor), 6.61 (s, 1H, isómero menor), 6.57 (s, 1H, isómero mayor), 6.47 (s, 1H, isómero menor), 4.31 (m, 1H, isómero menor), 3.95 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H, isómero mayor), 3.85 (s, 3H), 2.89 (m, 1H, isómero menor), 2.72 (tt, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H, isómero mayor), 2.48 (s, 3H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.06-1.05 (m, 7H); LC-MS $[M+H]^+$ 416.2.

Ejemplo 54

***N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(piridin-2-ilmetil) ciclohexano-1,3-diamina**

4/6/06

N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina (0.14 mmol, 0.040 g) en CH₂Cl₂/MeOH 1:1 (1.2 mL), piridin-2-carboxaldehído (0.13 mmol, 0.014 g) en CH₂Cl₂ (0.6 mL) y HOAc (0.060 mL) se agregó a Pol-BH₃CN (150 mg, pre-esponjado en CH₂Cl₂, 0.6 mL). La pasta aguada resultante se sometió a calentamiento en microondas de un solo nódulo 100°C, 10 min. La resina se filtró y se lavó con porciones (1-2 mL) de CH₂Cl₂ y MeOH, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en una columna de sílice de 25 mm Biotage Horizon (gradiente lineal EtOAc/MeOH 19:1, que contenía 1% NEt₃ → EtOAc/MeOH 1:1, que contenía 1% NEt₃, 10 mL/min) para producir 0.015 g (45%) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (~10:1). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.49 (m, 1H, isómero mayor), 8.42 (m, 1H, isómero menor), 7.78 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, isómero mayor), 7.65 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, isómero menor), 7.52 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, isómero mayor), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, isómero mayor), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, isómero menor), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.23-7.08 (m, 2H), 6.64 (bs, 1H, isómero menor), 6.57 (bs, 1H, isómero mayor), 4.36 (m, 1H, isómero menor), 3.95-3.87 (m, 1H, isómero mayor), 3.92 (s, 2H), 3.86 (s, 3H, isómero menor), 3.85 (s, 3H, isómero mayor), 3.29 (m, 1H, isómero menor), 2.69 (tt, *J* = 11.2, 3.7 Hz, 1H, isómero mayor), 2.50 (s, 3H, isómero menor), 2.49 (s, 3H, isómero mayor), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.88-1.07 (m, 5H); LC-MS [M+H]⁺ 377.2.

Ejemplo 55

***N*-(4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(3-tienilmetil)ciclohexano-1,3-diamina**

N-(4-metilquinolin-2-il) ciclohexano-1,3-diamina (75 mg, 0.29 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂/MeOH 1:1, y 3-tiofenaldehído (26 mg, 0.23 mmol) en 1 mL de CH₂Cl₂, y 0.10 mL de ácido acético se agregaron a Pol-BH₃CN (0.25 g, pre-esponjado en 1 mL de CH₂Cl₂). La pasta aguada resultante se sometió a calentamiento en microondas de un solo nódulo (100°C durante 10 min). La resina se filtró y se lavó con porciones 1-2 mL de CH₂Cl₂ y MeOH. Los

✓
ag

filtrados se combinaron y vertieron en una columna de intercambio de iones pre-empacada SCX-2 de 1 g, se lavaron con 10 mL de MeOH y el producto se eluyó con MeOH que contenía 10% de Et₃N. La pureza no fue satisfactoria y el producto se purificó aún más en una columna de sílice de 12 mm Biotage Horizon (gradiente lineal EtOAc/MeOH 9:1 → EtOAc/MeOH 1:1, 10 mL/min) para producir 20 mg (19%) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (~3:1). ¹H NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.68-7.75 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.0-7.5 (m, 5H), 6.61 (bs, 1H, isómero menor), 6.54 (bs, 1H, isómero mayor), 4.36 (m, 1H, isómero menor), 4.11 (s, 2H, isómero mayor), 4.09 (s, 2H, isómero menor), 3.95 (m, 1H, isómero mayor), 3.09 (m, 1H, isómero mayor; isómero menor obscurecido bajo la señal MeOH-*d*₄), 2.35-2.6 (m, 4H; de éste 2.48, 3H, isómero menor, y 2.46, 3H, isómero mayor), 1.1-2.2 (m, 7H).

¹³C NMR (75 MHz, MeOH-*d*₄, isómero mayor) δ 179.4, 157.3, 148.0, 146.7, 134.7, 130.4, 128.9, 128.0, 127.0, 125.6, 124.8, 123.0, 113.9, 68.1, 56.4, 44.2, 37.5, 33.1, 30.2, 23.8, 18.8.

LC-MS [M+H]⁺ 352.3.

APÉNDICE

Designaciones/números de referencia de materiales de partida

Material comercial de partida (No. CAS): 2-cloroquinolina, 612-62-4; 2-cloro-6-metoxi-4-metilquinolina, 6340-55-2; 1,3-diaminopropano, 109-76-2; etilenodiamina, 107-15-3; 1,3-ciclohexanodiamina, 3385-21-5; 1,4-ciclohexanodiamina, 3114-70-3; 4-aminopiperidina, 13035-19-3; *N*-metil-1,3-propanodiamina, 6291-84-5; 3-tiofenocarboxaldehído, 498-62-4; 3-acetiltiofeno, 1468-83-3; 4-ceto-4,5,6,7-tetrahidrotianafteno, 13414-95-4; 3-acetiltianafteno, 1128-05-8; 2-tiofenocarboxaldehído, 98-03-3; 5-nitrotiofeno-3-carboxaldehído, 75428-45-4; 3-acetil-2,5-dimetiltiofeno, 2530-10-01; 1-acetil-3-indolecarboxaldehído, 22948-94-3; indol-3-

carboxaldehído, 487-89-8; pirrol-2-carboxaldehído, 1003-29-8; 2,4,6-trimetil-benzaldehído, 487-68-3; fenilacetaldehído, 122-78-1; 3,4-diclorobenzaldehído, 6287-38-3; 2-naftaldehído, 66-99-9; 2-quinolinacarboxaldehído, 5470-96-2; difenilacetaldehído, 947-91-1; 4-bifenilcarboxaldehído, 3218-36-8; 4-dimetilaminobenzaldehído, 100-10-7; 3-furaldehído, 498-60-2; 3-(5-metil-2-furil)butiraldehído, 31704-80-0; ciclopropanocarboxaldehído, 1489-69-6; 1-metilindol-3-carboxaldehído, 19012-03-4; benzofuran-2-carboxaldehído, 4265-16-1; piridin-2-carboxaldehído, 1121-60-4 3-acetil-2,5-diclorotiofeno, 36157-40-1; (-)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona, 79200-56-9 y 2-cloro-4-metilquinolina 634-47-9.

Propiedades Farmacológicas

Fijación de radioligando de receptor MCH1

Los análisis se llevaron a cabo en membranas preparadas a partir de células HEK293 que expresaban establemente el receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (MCH1r) (Lembo et al. Nature Cell Biol 1 267-271). Los análisis se realizaron en un formato de placa de 96 pozos en un volumen de reacción final de 200 μ l por pozo. Cada pozo contenía 6,1 μ g de proteínas de membrana diluidas en solución amortiguadora fijación (50 mM Tris, 3 mM MgCl₂, 0.05 % albúmina sérica bovina (BSA) y se agregó el radioligando ¹²⁵I-MCH (IM344 Amersham) para producir 10.000 cpm (conteos por minuto) por pozo. Cada pozo contenía 2 μ l de la concentración apropiada de antagonista competitivo preparado en DMSO y se dejó reposar a temperatura de la sala durante 60 minutos. La fijación no específica se determinó como la restante luego de la incubación con 1 μ M MCH (hormona concentradora de melanina, H-1482 Bachem). La reacción se terminó mediante transferencia de la reacción a filtros GF/A usando un Micro96 Harvester (Skatron Instruments, Norway). Los filtros se lavaron con solución amortiguadora del análisis. El radioligando retenido en los filtros se cuantificó usando un 1450 Microbeta TRILUX (Wallac, Finland).

14
00

La fijación no específica se restó de todos los valores determinados. La fijación máxima fue la determinada en la ausencia de cualquier competidor luego de sustraer el valor determinado para la fijación no específica. La fijación de compuestos en diferentes concentraciones se graficó de acuerdo con la ecuación

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$$

e IC₅₀ estimada donde

A es el plano inferior de la curva, es decir el valor y final mínimo

B es la cima del plano de la curva, es decir, el valor y final máximo

C es el valor x en el centro de la curva. Éste representa el valor del log EC50 cuando A + B = 100

D es el factor de la pendiente.

x son los valores x conocidos.

y son los valores y originales conocidos.

Los compuestos ejemplificados aquí tuvieron un IC₅₀ de menos de 2 μmolar en el análisis anterior. Los compuestos preferidos tuvieron una actividad de menos de 1 μmolar. Por ejemplo las IC₅₀s de Ejemplos 2, 29 y 53 fueron 0.01, 0.40 y 0.56 μmol, respectivamente.

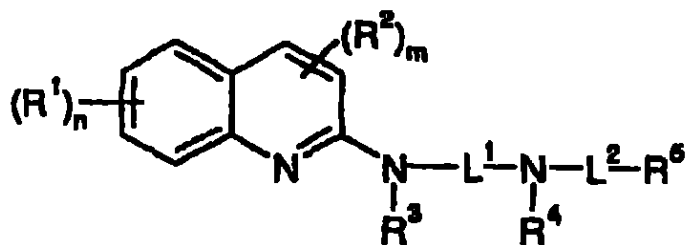
Los análisis se efectuaron también en membranas preparadas de células HEK293 que expresaban establemente el receptor 1 de la hormona concentradora de melanina de rata (MCH1r) (Lembo et al. Nature Cell Biol 1 267-271). Los análisis se llevaron a cabo en un formato de placa de 96 pozos en un volumen de reacción final de 200 μl por pozo. Cada pozo contenía 5 μg de proteínas de membrana diluidas en solución amortiguadora de fijación (50 mM Tris, 3 mM MgCl₂, 0.05 % albúmina sérica bovina (BSA) y se agregó el radi ligando ¹²⁵I-MCH (IM344 Amersham) para

X
aa

producir 10 000 cpm (conteos por minuto) por pozo. Cada pozo contenía 2 µl de la concentración apropiada de antagonista competitivo preparado en DMSO y se dejó reposar a temperatura de la sala durante 60 minutos. La fijación no específica se determinó como la restante luego de la incubación con 1 µM MCH (hormona concentradora de melanina, H-1482 Bachem). La reacción se terminó mediante transferencia de la reacción a filtros GF/A usando un Micro96 Harvester (Skatron Instruments, Norway). Los filtros se lavaron con solución amortiguadora de análisis. El radioligando retenido en los filtros se cuantificó usando una 1450 Microbeta TRILUX (Wallac, Finland).

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula (I)



en donde

R^1 representa un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro o un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

n representa 0 ó 1;

R^2 representa un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro o un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

m representa 0 ó 1;

R^3 representa H ó un grupo C_{1-4} alquilo;

L^1 representa una cadena alquilenos $(CH_2)_r$ en la cual r representa 2 ó 3 ó L^1 representa un grupo ciclohexilo en donde los dos nitrógenos que llevan R^3 y R^4 , respectivamente, se enlazan al grupo ciclohexilo ya sea mediante las posiciones 1,3 ó 1,4 del grupo ciclohexilo ó L^1 representa un grupo ciclopentilo en donde los dos nitrógenos que llevan R^3 y R^4 , respectivamente, se enlazan al grupo ciclopentilo mediante la posición 1,3 del grupo ciclopentilo y, adicionalmente, cuando R^5 representa 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo el grupo $-L^1-N(R^4)-$ representa conjuntamente un anillo piperidilo que se enlaza a L^2 a través del nitrógeno piperidinilo y a $N-R^3$ mediante la posición 4 del anillo piperidilo con la condición de que cuando R^5 representa 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo, entonces r es únicamente 2;

101
102

R^4 representa H ó un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

L^2 representa un enlace o una cadena alquileo $(CH_2)_n$ en la cual n representa 1, 2 ó 3, en donde la cadena alquileo se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo C_{1-4} alquilo, fenilo o heteroarilo;

R^5 representa arilo, un grupo heterocíclico o un grupo C_{3-8} cicloalquilo que se fusiona de manera opcional a un fenilo o a un grupo heteroarilo;

así como sus isómeros ópticos y racematos y sus sales farmacéuticamente aceptables;

con una primera condición de que cuando n es 0, y m es 1 y R^2 es metilo localizado en la posición 4 del anillo quinolina, y R^3 es H y R^4 es H y L^1 es $(CH_2)_2$ ó $(CH_2)_3$ ó 1,4-ciclohexilo, y L^2 es un enlace, entonces R^5 no es 4-metilquinolin-2-ilo;

y con una segunda condición de que cuando n es 0, y m es 0 ó 1 y R^2 es un grupo C_{1-3} alcoxi localizado en la posición 4 del anillo quinolina, y R^3 es H o un grupo C_{1-3} alquilo y R^4 es H ó un grupo C_{1-3} alquilo y L^1 es $(CH_2)_3$ y L^2 es metileno sustituido de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo o fenilo, entonces R^5 no es fenilo, tienilo o indolilo sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos C_{1-4} alquilo o halo.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en la cual R^1 representa un grupo C_{1-4} alcoxi.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 ó la reivindicación 2 en las cuales R^2 representa un grupo C_{1-4} alquilo.

4. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual L^1 representa trimetileno, 1,3-ciclohexilo ó 1, 4-ciclohexilo o cuando R^5 representa 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo L^1 representa adicionalmente etileno.

5. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual L^1 representa trimetileno.
6. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual L^1 representa 1,3-ciclohexilo.
7. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual L^1 representa 1,4-ciclohexilo.
8. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual L^1 representa 1,3-ciclopentilo.
9. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual R^3 representa H.
10. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual L^2 representa metileno.
11. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual R^4 representa H.
12. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual R^5 representa fenilo, 2-naftilo ó 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: metilo, cloro, dimetilamino o fenilo.
13. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual R^5 representa 4, 5, 6, 7-tetrahidrotianaft-4-ilo, benzo[b]tien-3-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, benzofuranilo, piridilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, ó 2-quinolinilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: nitro, metilo, acetilo o cloro.

102
102

104 103

14. Un compuesto seleccionado de:

N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,2-etanodiamina;

N-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;

N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-(2-quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;

N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,4-ciclohexanodiamina;

N-[(1-acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-ciclohexanodiamina;

N-(2-quinolinil)-*N'*-[1-(3-tienil)etil]-1,3-propanodiamina;

N-(2-quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,3-ciclohexanodiamina;

N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-(2-quinolinil)-*N'*-(4,5,6,7-tetrahidrotianaft-4-il)-1,3-propanodiamina;

N-metil-*N'*-(2-quinolinil)-*N*-(3-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;

N-(2-quinolinil)-*N'*, *N'*-bis(3-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;

N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N*-metil-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-(2-quinolinil)-*N'*-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3-propanodiamina;

N-(2-feniletíl)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-(1-benzo[*b*]tien-3-iletíl)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-ciclohexanodiamina;

N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-metil-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-(2-quinolinil)-*N'*-(2-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;

N-(3-furanilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N*-metil-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

104

N-[1-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-4-piperidinil]-2-quinolinamina;
N-(1*H*-indol-3-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2-naftalenilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2,2-difeniletal)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(1*H*-indol-3-ilmetil)-*N'*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,4-ciclohexanodiamina;
N, *N'*-di-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-(2-quinolinilmetil)-1,3-propanodiamina;
N-[(1-acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(ciclopropilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,4-ciclohexanodiamina;
N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-[3-(5-metil-2-furanil)butil]-1,3-propanodiamina;
N-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(1*H*-pirrol-2-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[3-(5-metil-2-furanil)butil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[(5-nitro-3-tienil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-[(5-nitro-3-tienil)metil]-1,3-propanodiamina;
N-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-(1*H*-pirrol-2-ilmetil)-1,3-propanodiamina;
N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N'*-metil-*N'*-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[1-(2,5-dimetil-3-tienil)etil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[1-(2,5-Dicloro-tiofen-3-il)-etil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[(1-acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-quinolin-2-ilciclohexano-1,3-diamina;
N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(3-tienilmetil)ciclopentano-1,3-diamina;
N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]ciclopentano-1,3-diamina;

106/05

(1*S*,3*S*)-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]ciclopentano-1,3-diamina
(1*S*,3*S*)-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N*-(3-tienilmetil)ciclopentano-1,3-diamina
N-[(1-acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina;
N-(1*H*-indol-3-ilmetil)-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina;
N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(3-tienilmetil)ciclohexano-1,3-diamina;
N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]ciclohexano-1,3-diamina;
N-(1-benzofuran-2-ilmetil)-*N'*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il) ciclohexano-1,3-diamina;
N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(piridin-2-ilmetil)ciclohexano-1,3-diamina y
N-(4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(3-tienilmetil)ciclohexano-1,3-diamina;
así como su sal farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de Fórmula I como se reivindica en cualquier reivindicación precedente para uso como un medicamento.

16. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

17. Uso de un compuesto de Fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas con obesidad.

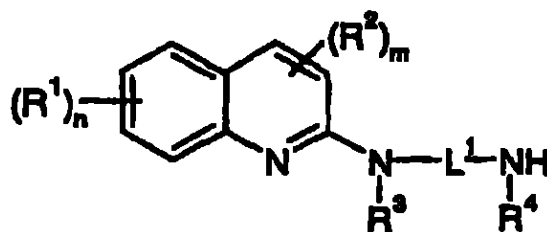
18. Un método de tratar obesidad, trastornos psiquiátricos, ansiedad, trastornos ansiodepresivos, depresión, trastorno bipolar, disfunción de

106
 (P)

déficit de atención/hiperactividad (ADHD), trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, esquizofrenia, epilepsia, y afecciones relacionadas, y trastornos neurológicos y trastornos asociados con el dolor, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 a un paciente necesitado de ello.

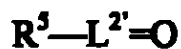
19. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en el tratamiento de obesidad.

20. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II,



II

en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^1 , n y m son como se definen previamente, con un compuesto de Fórmula III

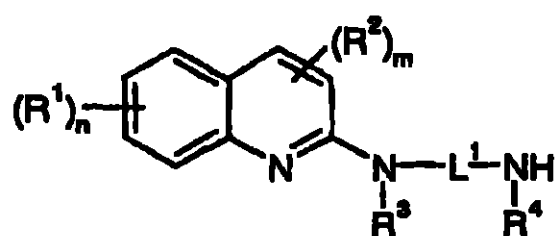


III

en la cual R^5 es como se define previamente y L^2 representa un grupo que, luego de la reacción de compuestos II y III produce L^2 en reducción, bajo condiciones de alquilación reductiva.

21. Intermedios de fórmula II

128 107



II

en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^1 , n y m son como se define en la reivindicación 1.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 34 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 100731-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB03/02884	International filing date (day/month/year) 04/07/2003	Priority date (day/month/year) 08/07/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/47		
Applicant ASTRAZENECA AB		

1.	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2.	This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3.	This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20/01/2004	Date of completion of this report 21/04/2004
Name and mailing address of the IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GILLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/GB03/02884

109
178

I. Basis of the report

The basis of this International preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the International preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also International search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or Industrial applicability

To the extent that the International preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the International search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an International search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see International search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

(Informe sustentado de acuerdo con la nota del presidente del editor de la Organización Europea de Patentes (EPO) en el OJ11/2001)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100731-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR véase comunicación sobre el envío del Informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. de Expediente Internacional PCT/GB03/02884	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 04/07/2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 08/07/2002
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K31 / 47		
Solicitante ASTRAZENECA AB		

1. Este Informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.

2. Este INFORME comprende un total de 2 hojas, inclusive esta portada

☐ Además se adjuntan ANEXOS al Informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base a este Informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas al PCT).

Estos anexos comprenden en total de _____ hojas.

3. Este Informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

- I ☒ Base del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
- IV ☐ Uniformidad deficiente de la invención
- V ☒ Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
- VI ☐ Ciertos documentos enumerados
- VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 20/01/2004	Fecha de la conclusión de este informe 21/04/2004
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional (IPEA)  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel.: (+49 89) 2399 - 0 Tx.: 523858 epmu d Fax: (+49 89) 2399 - 4465	Empleado Autorizado GELLIE B R Tel.: (+ 49-89) 2399 2828

Formulario PCT/IPEA/409 (portada) P20476 (octubre 2002)



**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

No. de Solicitud Internacional

PCT/GB03/02884

I. Base del Informe

La base de este informe de examen preliminar la constituye la solicitud tal como se radicó originalmente.

III. Ausencia de formulación de opinión en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, implicar una actividad inventiva o ser aplicable industrialmente no ha sido objeto del examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no se han investigado (Artículo 17(2) (a) ó (3) y Regla 86.1 (e) PCT); véase también el informe de búsqueda internacional).

V. Declaración motivada bajo Regla 86.2(a)(II) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial

En la medida en que se ha llevado a cabo el examen preliminar internacional (véase ítem III más arriba en el texto), se señala lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como se define en por lo menos algunas de las reivindicaciones, que han sido objeto de un informe de búsqueda internacional, no parece satisfacer los criterios mencionados en Artículo 33(1) PCT, es decir, no parece ser novedosa y/o implicar una actividad inventiva (véase informe de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y referencias de reivindicaciones correspondientes).

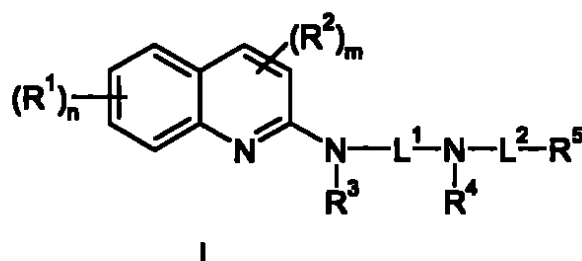
173 112

**MODIFIED
CLAIMS**

113

Claims

1. A compound of formula (I)



5 wherein

R^1 represents a C_{1-4} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro or a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro;

n represents 0 or 1;

R^2 represents a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by one or more fluoro or a C_{1-4} alkoxy group optionally substituted by one or more fluoro ;

m represents 0 or 1;

R^3 represents H or a C_{1-4} alkyl group;

L^1 represents an alkylene chain $(CH_2)_r$ in which r represents 2 or 3 or L^1 represents a cyclohexyl group wherein the two nitrogens bearing R^3 and R^4 , respectively, are linked to the cyclohexyl group either via the 1,3 or the 1,4 positions of the cyclohexyl group or L^1 represents a cyclopentyl group wherein the two nitrogens bearing R^3 and R^4 , respectively, are linked to the cyclopentyl group via the 1,3 position of the cyclopentyl group and additionally when R^5 represents 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl the group $-L^1-N(R^4)-$ together represents a piperidyl ring which is linked to L^2 through the piperidinyl nitrogen and to $N-R^3$ via the 4 position of the piperidyl ring with the proviso that when R^5 represents 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl then r is only 2;

R^4 represents H or a C_{1-4} alkyl group optionally substituted by one or more of the following: an aryl group or a heteroaryl group;

L^2 represents a bond or an alkylene chain $(CH_2)_s$ in which s represents 1, 2 or 3 wherein the alkylene chain is optionally substituted by one or more of the following: a C_{1-4} alkyl group, phenyl or heteroaryl;

R^5 represents aryl, a heterocyclic group or a C_{3-8} cycloalkyl group which is optionally fused to a phenyl or to a heteroaryl group;

as well as optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts, thereof;

with a first proviso that when n is 0, and m is 1 and R^2 is methyl located at the 4-position of the quinoline ring, and R^3 is H and R^4 is H and L^1 is $(CH_2)_2$ or $(CH_2)_3$ or 1,4-cyclohexyl, and L^2 is a bond then R^5 is not 4-methylquinolin-2-yl;

and with a second proviso that when n is 0, and m is 0 or 1 and R^2 is a C_{1-3} alkoxy group located at the 4-position of the quinoline ring, and R^3 is H or a C_{1-3} alkyl group and R^4 is H or a C_{1-3} alkyl group and L^1 is $(CH_2)_3$ and L^2 is methylene optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups or phenyl then R^5 is not phenyl, thienyl or indolyl optionally substituted by one, two or three C_{1-4} alkyl groups or halo.

2. A compound as claimed in claim 1 in which R^1 represents a C_{1-4} alkoxy group.

3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 in which R^2 represents a C_{1-4} alkyl group.

4. A compound as claimed in any previous claim in which L^1 represents trimethylene, 1,3-cyclohexyl or 1,4-cyclohexyl or when R^5 represents 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl L^1 additionally represents ethylene.

5. A compound as claimed in any previous claim in which L^1 represents trimethylene.

6. A compound as claimed in any previous claim in which L^1 represents 1,3-cyclohexyl.

7. A compound as claimed in any previous claim in which L^1 represents 1,4-cyclohexyl.

8. A compound as claimed in any previous claim in which L^1 represents 1,3-cyclopentyl.

9. A compound as claimed in any previous claim in which R^3 represents H.

10. A compound as claimed in any previous claim in which L^2 represents methylene.

11. A compound as claimed in any previous claim in which R^4 represents H.

12. A compound as claimed in any previous claim in which R^5 represents phenyl, 2-naphthyl or 9, 10-methanoanthracen-9(10H)-yl, each of which is optionally substituted by one or more of the following: methyl, chloro, dimethylamino or phenyl.

13. A compound as claimed in any previous claim in which R^5 represents 4, 5, 6, 7-tetrahydrothianaphth-4-yl, benzo[*b*]thien-3-yl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl, 3-furyl, benzofuranyl, pyridyl, 1H-pyrrol-2-yl, 1H-indol-3-yl, or 2-quinoliny, each of which is optionally substituted by one or more of the following: nitro, methyl, acetyl or chloro.

14. A compound selected from:

N-(9, 10-methanoanthracen-9(10H)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1, 2-ethanediamine;

N-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;

- N*-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-propanediamine;
N-(2-quinolinyl)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;
N-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 4-cyclohexanediamine;
N-[(1-acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinolinyl)-1, 3-
5 propanediamine;
N-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-
cyclohexanediamine;
N-(2-quinolinyl)-*N'*-[1-(3-thienyl)ethyl]-1, 3-propanediamine;
N-(2-quinolinyl)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1, 3-cyclohexanediamine;
10 *N*-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinolinyl)-1, 3-
propanediamine;
N-(2-quinolinyl)-*N'*-(4, 5, 6, 7-tetrahydrothianaphth-4-yl)-1, 3-propanediamine;
N-methyl-*N'*-(2-quinolinyl)-*N*-(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;
N-(2-quinolinyl)-*N'*, *N'*-bis(3-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;
15 *N*-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N*-methyl-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-
propanediamine;
N-(2-quinolinyl)-*N'*-[(2, 4, 6-trimethylphenyl)methyl]-1, 3-propanediamine;
N-(2-phenylethyl)-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-propanediamine;
N-(1-benzo[*b*]thien-3-ylethyl)-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-propanediamine;
20 *N*-[(3, 4-dichlorophenyl)methyl]-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-cyclohexanediamine;
N-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-*N'*-methyl-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-
propanediamine;
N-(2-quinolinyl)-*N'*-(2-thienylmethyl)-1, 3-propanediamine;
N-(3-furanylmethyl)-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-propanediamine;
25 *N*-[(3, 4-dichlorophenyl)methyl]-*N*-methyl-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-propanediamine;
N-[1-(9, 10-methanoanthracen-9(10*H*)-ylmethyl)-4-piperidinyl]-2-quinolinamine;
N-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-propanediamine;
N-(2-naphthalenylmethyl)-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-propanediamine;
N-(2, 2-diphenylethyl)-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-propanediamine;
30 *N*-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-*N'*-(6-methoxy-4-methyl-2-quinolinyl)-1, 3-propanediamine;
N-[(3, 4-dichlorophenyl)methyl]-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 3-propanediamine;
N-[(3, 4-dichlorophenyl)methyl]-*N'*-(2-quinolinyl)-1, 4-cyclohexanediamine;

16
177

- N, N'*-di-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-(2-quinoliny)-*N'*-(2-quinolinylmethyl)-1,3-propanediamine;
N-[(1-acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-(cyclopropylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
5 *N*-(2-quinoliny)-*N'*-(3-thienylmethyl)-1,4-cyclohexanediamine;
N-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-[3-(5-methyl-2-furanyl)butyl]-1,3-propanediamine;
N-[[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
10 *N*-(1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-[3-(5-methyl-2-furanyl)butyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-[(5-nitro-3-thienyl)methyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-[(5-nitro-3-thienyl)methyl]-1,3-propanediamine;
N-(6-methoxy-4-methyl-2-quinoliny)-*N'*-(1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)-1,3-propanediamine;
15 *N*-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-*N'*-methyl-*N'*-2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-[1-(2,5-dimethyl-3-thienyl)ethyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-[1-(2,5-Dichloro-thiophen-3-yl)-ethyl]-*N'*-(2-quinoliny)-1,3-propanediamine;
N-[(1-acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-quinolin-2-ylcyclohexane-1,3-diamine;
N-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclopentane-1,3-diamine;*N*-
20 (6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-[(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]cyclopentane-1,3-diamine;
(1*S*,3*S*)-*N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-[(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]cyclopentane-1,3-diamine
(1*S*,3*S*)-*N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclopentane-1,3-diamine
25 diamine
N-[(1-acetyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]-*N'*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine;
N-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-*N'*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine;
N-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-(3-thienylmethyl)cyclohexane-1,3-diamine;
30 *N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N'*-[(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl]cyclohexane-1,3-diamine;

117
 117

N-(1-benzofuran-2-ylmethyl)-*N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)cyclohexane-1,3-diamine; *N*-(6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)cyclohexane-1,3-diamine and

N-(4-methylquinolin-2-yl)-*N*-(3-thienylmethyl)cyclohexane-1,3-diamine;

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

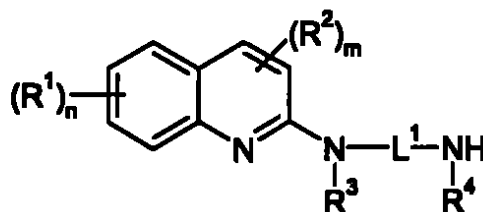
15. A compound of formula I as claimed in any previous claim for use as a medicament.

16. A pharmaceutical formulation comprising a compound of formula I, as defined in any one of claims 1 to 14 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

17. Use of a compound of formula I, as defined in any one of claims 1 to 14 in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of conditions associated with obesity.

18. A compound as defined in any one of claims 1 to 14 for use in the treatment of obesity.

19. A process for the preparation of compounds of formula I comprising reacting a compound of formula II



II

in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^1 , n and m are as previously defined with a compound of formula III

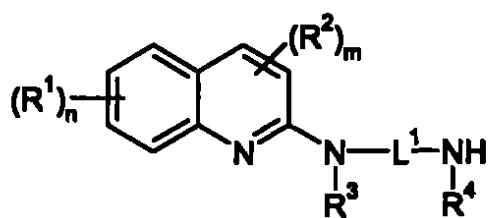


III

in which R^5 is as previously defined and $L^{2'}$ represents a group which after reaction of compounds II and III gives L^2 on reduction, under reductive alkylation conditions.

20. Intermediates of formula II

11/11/10



II

in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^1 , n and m are as defined in claim 1.

119

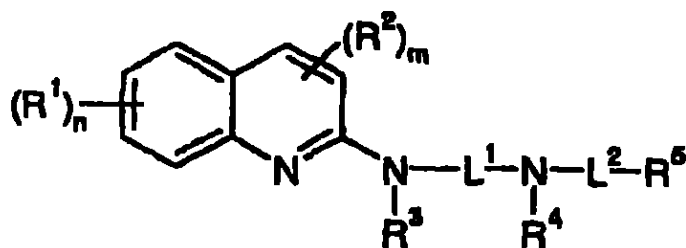


REIVINDICACIONES MODIFICADAS

12/120

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula (I)



en donde

R^1 representa un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro o un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

n representa 0 ó 1;

R^2 representa un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más fluoro o un grupo C_{1-4} alcoxi sustituido de manera opcional por uno o más fluoro;

m representa 0 ó 1;

R^3 representa H ó un grupo C_{1-4} alquilo;

L^1 representa una cadena alquilenos $(CH_2)_r$ en la cual r representa 2 ó 3 ó L^1 representa un grupo ciclohexilo en donde los dos nitrógenos que llevan R^3 y R^4 , respectivamente, se enlazan al grupo ciclohexilo ya sea mediante las posiciones 1,3 ó 1,4 del grupo ciclohexilo ó L^1 representa un grupo ciclopentilo en donde los dos nitrógenos que llevan R^3 y R^4 , respectivamente, se enlazan al grupo ciclopentilo mediante la posición 1,3 del grupo ciclopentilo y, adicionalmente, cuando R^5 representa 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo el grupo $-L^1-N(R^4)-$ representa conjuntamente un anillo piperidilo que se enlaza a L^2 a través del nitrógeno piperidinilo y a $N-R^3$ mediante la posición 4 del anillo piperidilo con la condición de que cuando R^5 representa 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo, entonces r es únicamente 2;

121
221

R^4 representa H ó un grupo C_{1-4} alquilo sustituido de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo arilo o un grupo heteroarilo;

L^2 representa un enlace o una cadena alquileo $(CH_2)_n$, en la cual n representa 1, 2 ó 3, en donde la cadena alquileo se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: un grupo C_{1-4} alquilo, fenilo o heteroarilo;

R^5 representa arilo, un grupo heterocíclico o un grupo C_{3-8} cicloalquilo que se fusiona de manera opcional a un fenilo o a un grupo heteroarilo;

así como sus isómeros ópticos y racematos y sus sales farmacéuticamente aceptables;

con una primera condición de que cuando n es 0, y m es 1 y R^2 es metilo localizado en la posición 4 del anillo quinolina, y R^3 es H y R^4 es H y L^1 es $(CH_2)_2$ ó $(CH_2)_3$ ó 1,4-ciclohexilo, y L^2 es un enlace, entonces R^5 no es 4-metilquinolin-2-ilo;

y con una segunda condición de que cuando n es 0, y m es 0 ó 1 y R^2 es un grupo C_{1-3} alcoxi localizado en la posición 4 del anillo quinolina, y R^3 es H o un grupo C_{1-3} alquilo y R^4 es H ó un grupo C_{1-3} alquilo y L^1 es $(CH_2)_3$ y L^2 es metileno sustituido de manera opcional por uno o más grupos C_{1-3} alquilo o fenilo, entonces R^5 no es fenilo, tienilo o indolilo sustituido de manera opcional por uno, dos o tres grupos C_{1-4} alquilo o halo.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en la cual R^1 representa un grupo C_{1-4} alcoxi.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 ó la reivindicación 2 en las cuales R^2 representa un grupo C_{1-4} alquilo.

4. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual L^1 representa trimetileno, 1,3-ciclohexilo ó 1,4-ciclohexilo o cuando R^5 representa 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo L^1 representa adicionalmente etileno.

123122

5. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual L^1 representa trimetileno.
6. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual L^1 representa 1,3-ciclohexilo.
7. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual L^1 representa 1,4-ciclohexilo.
8. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual L^1 representa 1,3-ciclopentilo.
9. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual R^3 representa H.
10. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual L^2 representa metileno.
11. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual R^4 representa H.
12. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual R^5 representa fenilo, 2-naftilo ó 9,10-metanoantracen-9(10H)-ilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: metilo, cloro, dimetilamino o fenilo.
13. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en la cual R^5 representa 4,5,6,7-tetrahidrotianft-4-ilo, benzo[b]tien-3-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, benzofuranilo, piridilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, ó 2-quinolinilo, cada uno de los cuales se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes: nitro, metilo, acetilo o cloro.

123
121

14. Un compuesto seleccionado de:

N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,2-
etanodiamina;
N-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;
N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-
propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;
N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,4-
ciclohexanodiamina;
N-[(1-acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-
propanodiamina;
N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-
ciclohexanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-[1-(3-tienil)etil]-1,3-propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,3-ciclohexanodiamina;
N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-(6-metoxi-4-metil-2-
quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-(4,5,6,7-tetrahidrotianaft-4-il)-1,3-propanodiamina;
N-metil-*N'*-(2-quinolinil)-*N*-(3-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*, *N'*-bis(3-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;
N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N*-metil-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-
propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-[(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3-propanodiamina;
N-(2-feniletil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(1-benzo[*b*]tien-3-iletil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-ciclohexanodiamina;
N-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-*N'*-metil-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-
propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-(2-tienilmetil)-1,3-propanodiamina;
N-(3-furanilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N*-metil-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;

124
27

N-[1-(9,10-metanoantracen-9(10*H*)-ilmetil)-4-piperidinil]-2-quinolinamina;
N-(1*H*-indol-3-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2-naftalenilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2,2-difeniletiletil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(1*H*-indol-3-ilmetil)-*N'*-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,4-ciclohexanodiamina;
N, *N'*-di-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-(2-quinolinilmetil)-1,3-propanodiamina;
N-[(1-acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(ciclopropilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(2-quinolinil)-*N'*-(3-tienilmetil)-1,4-ciclohexanodiamina;
N-[(1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-[3-(5-metil-2-furanil)butil]-1,3-propanodiamina;
N-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(1*H*-pirrol-2-ilmetil)-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[3-(5-metil-2-furanil)butil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[(5-nitro-3-tienil)metil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-[(5-nitro-3-tienil)metil]-1,3-propanodiamina;
N-(6-metoxi-4-metil-2-quinolinil)-*N'*-(1*H*-pirrol-2-ilmetil)-1,3-propanodiamina;
N-[(3,4-diclorofenil)metil]-*N'*-metil-*N'*-2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[1-(2,5-dimetil-3-tienil)etil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[1-(2,5-dicloro-tiofen-3-il)-etil]-*N'*-(2-quinolinil)-1,3-propanodiamina;
N-[(1-acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-quinolin-2-ilciclohexano-1,3-diamina;
N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(3-tienilmetil)ciclopentano-1,3-diamina;
N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]ciclopentano-1,3-diamina;

125
26

(1*S*,3*S*)-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]ciclopentano-1,3-diamina
(1*S*,3*S*)-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N*-(3-tienilmetil)ciclopentano-1,3-diamina
N-[(1-acetil-1*H*-indol-3-il)metil]-*N'*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina;
N-(1*H*-indol-3-ilmetil)-*N*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina;
N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(3-tienilmetil)ciclohexano-1,3-diamina;
N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]ciclohexano-1,3-diamina;
N-(1-benzofuran-2-ilmetil)-*N'*-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il) ciclohexano-1,3-diamina;
N-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(piridin-2-ilmetil)ciclohexano-1,3-diamina y
N-(4-metilquinolin-2-il)-*N'*-(3-tienilmetil)ciclohexano-1,3-diamina;
así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Un compuesto de Fórmula I como se reivindica en cualquier reivindicación precedente para uso como un medicamento.

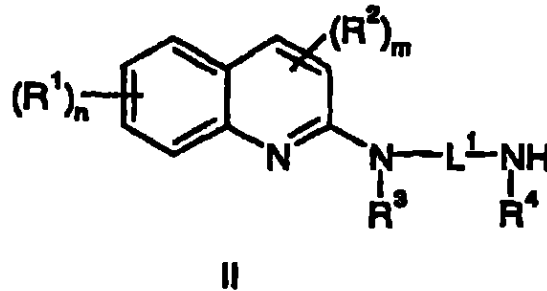
16. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un coadyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

17. Uso de un compuesto de Fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de afecciones asociadas con obesidad.

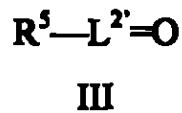
18. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en el tratamiento de obesidad.

127126

19. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II,

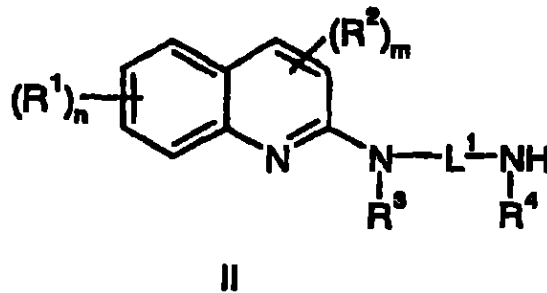


en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^1 , n y m son como se definen previamente, con un compuesto de Fórmula III



en la cual R^5 es como se define previamente y L^2 representa un grupo que, luego de la reacción de compuestos II y III produce L^2 en reducción, bajo condiciones de alquilación reductiva.

20. Intermedios de fórmula II



en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L^1 , n y m son como se define en la reivindicación 1.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EPO

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 100731-1 WO	
International application No. PCT/GB2003/002884	International filing date (day/month/year) 04 July 2003 (04/07/2003)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 08 July 2002 (08/07/2002)	
Title of invention MCH1R ANTAGONISTS	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA AB SE-151 85 Sodertalje Sweden	
Telephone No. +44 1625 230148	
Facsimile No. +46 8 553 28820	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: SE	State (that is, country) of residence: SE
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA UK LIMITED 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) RAY, Asim Kumar AstraZeneca R&D Molndal SE-431 83 Molndal Sweden	
State (that is, country) of nationality: IN	State (that is, country) of residence: SE
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

SIGFRIDSSON, Emma Margareta
AstraZeneca R&D Molndal
SE-431 83 Molndal
Sweden

State (that is, country) of nationality:
SEState (that is, country) of residence:
SE

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

LINUSSON, Anna Stina Maria
AstraZeneca R&D Molndal
SE-431 83 Molndal
Sweden

State (that is, country) of nationality:
SEState (that is, country) of residence:
SE

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

SANDBERG, Pernilla Marie
AstraZeneca R&D Molndal
SE-431 83 Molndal
Sweden

State (that is, country) of nationality:
SEState (that is, country) of residence:
SE

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

INGHARDT, Tord
AstraZeneca R&D Molndal
SE-431 83 Molndal
Sweden

State (that is, country) of nationality:
SEState (that is, country) of residence:
SE☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

52, 857

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

SVENSSON, Anette Marie
AstraZeneca R&D Molndal
SE-431 83 Molndal
SwedenState (that is, country) of nationality:
SEState (that is, country) of residence:
SE

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

BRICKMANN, Kay
AstraZeneca R&D Molndal
SE-431 83 Molndal
SwedenState (that is, country) of nationality:
DEState (that is, country) of residence:
SE

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)

Thomas Kerr MILLER
 ASTRAZENECA
 Global Intellectual Property
 Mereside, Alderley Park
 Macclesfield, Cheshire SK10 4TG
 United Kingdom

Telephone No.

+44 1625 516036

Facsimile No.

+46 8 553 28820

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description

☒

as originally filed

☐

as amended under Article 34

the claims

☒

as originally filed

☐

as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐

as amended under Article 34

the drawings

☐

as originally filed

☐

as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒

which is the language in which the international application was filed.

☐

which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☐

which is the language of publication of the international application.

☐

which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received	not received
----------	--------------

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Thomas Korr MILLER et al
Global Intellectual Property, Patents, AstraZeneca AB

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.

7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.

8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT REQUEST

100731-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 02.07.2003 03:49:49 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100731-1 WO
I	Title of invention	THERAPEUTIC AGENTS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (GH GM KE LS MW MX SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	Sodertalje S-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No.	+44 1625 510752

PCT REQUEST

100731-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 02.07.2003 03:48:48 PM

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENICA UK LIMITED
III-1-5	Address:	15 Stanhope Gate London, Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	RAY, Asim, Kumar
III-2-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-2-6	State of nationality	IN
III-2-7	State of residence	SE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	SIGFRIDSSON, Emma, Margareta
III-3-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-3-6	State of nationality	SE
III-3-7	State of residence	SE
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	LINUSSON, Anna, Stina, Maria
III-4-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-4-6	State of nationality	SE
III-4-7	State of residence	SE
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	SANDBERG, Pernilla, Marie
III-5-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-5-6	State of nationality	SE
III-5-7	State of residence	SE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 02.07.2003 03:49:49 PM

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	INGHARDT, Tord
III-6-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-6-6	State of nationality	SE
III-6-7	State of residence	SE
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	SVENSSON, Anette, Marie
III-7-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-7-6	State of nationality	SE
III-7-7	State of residence	SE
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is:	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	BRICKMANN, Kay
III-8-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-8-6	State of nationality	DE
III-8-7	State of residence	SE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address:	Global Intellectual Property Meresside Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148
IV-1-4	Facsimile No.	+44 1625 510752

PCT REQUEST

100731-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 02.07.2003 03:49:49 PM

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-8 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-8	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	08 July 2002 (08.07.2002)
VI-1-2	Number	0202134-3
VI-1-3	Country	SE
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

737136

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 02.07.2003 03:48:49 PM

VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VII-2-1	Date	08 July 2002 (08.07.2002)	
VII-2-2	Number	SE 02/00683	
VII-2-3	Country (or regional Office)	EP	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	-
IX-2	Description	53	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	66	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	Thomas Kerr Miller	
X-1-3	Capacity	Agent	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	

PCT REQUEST

100731-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 02.07.2003 03:49:49 PM

10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

P DER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENCA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-30dertalje, Sweden

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseññas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(a) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre o en el de cualquiera de los señados, transigir, comprometer, constituir esta facultad en todo o en parte y revocar las sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.** domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-58 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem appropriate to the safeguard of my (our) interest(s) and other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm or compromise on my (our) behalf, and constitute this power in whole or in part and to revoke the substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**

domiciled in Carrera 7 No. 16-58, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

this 18th day of July 2003

Signature

Name **KEVIN BILL**

Title **Director, IP Services**

120816

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

On this 18th day of July 2003 personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY of ATTRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(aron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

On this day of personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

140
141

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le 17 February 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G348987

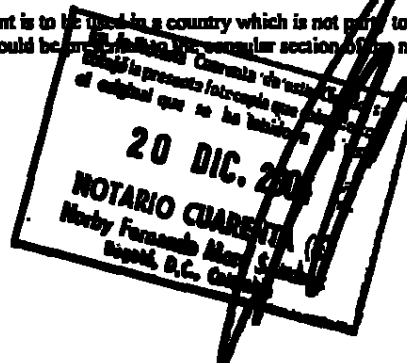
9. Stamp;
timbre;

10. Signature: J. Ireland



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



141
✓

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por ASTRAZENECA AB, domiciliada en SE 151 Sodertälje, Suecia a Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

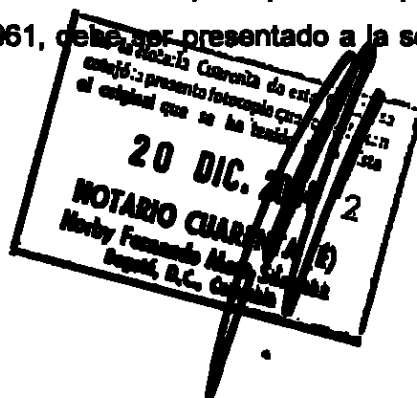
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
 ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 17 de Febrero de 2004
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello
10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.



142
A

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

**Indicative
Serial :**

5562241

Datos de la oficina de registro											
Clase de oficina...	Registraduría	Notaría	X	Consulado		Corregimiento		Insp. de Policía		Código	9795
Por: Nacimientos • Fallecimientos • Matrimonios • Inscripción de Juicio de Policía											
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D. C. NOTARIA 32											

Apellido y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Orden de la defunción Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.																		
Fecha de la defunción										Hora			Número de certificado de defunción					
Año	2	0	0	4	Mes	1	0	Día	3	0	04:10 PM	A= 2094375.						
Presunción de muerte																		
Lugar donde se produjo la sentencia										Fecha de la sentencia								
- - - - -										Año				Mes			Día	
Documento presentado										Nombre y cargo del funcionario								
Autorización Judicial ☐ Certificado Médico ☒										ANDRÉS DÍAZ CAMPOS.- R. N. No. 79982662								

Datos del denunciante Asellido y nombres completos EDGAR DAVID REGINO H. Documentos de identificación (Clase y número) C.C.No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA		Firma 
--	--	--

Primer cortejo Análisis y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma

Segunda Sesión	
Asíldas y nombres completos	
Documentos de Identificación (Clase y número)	Bras

Fecha de inscripción						Número y tipo de documento que aporta				
Año	2	0	0	4	Mes	1	Día	0	2	BLANCA NOTARIA EN RESTREPO.

PADRES: ALFON SO CASTRO ESPACIO PARA NOTAS
MERCEDES DUQUE

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

© 1999 by J.W. Wiley, Inc. 101-105-101-101

NOTARIA 32

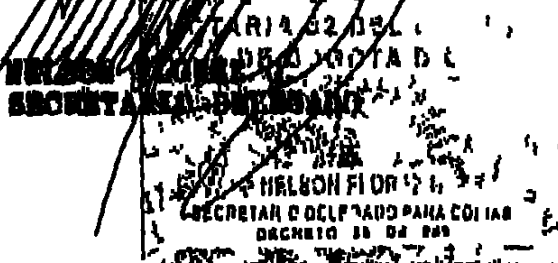
DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA D C

Germán Blázquez Moreno L
Notario

14
COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5762201
que expide en la ciudad de Bogotá D C. hoy 03 NOV 2004



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- 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 identificación 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 Neiva

Fecha:

Folio 145

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N° 12466

ASUNTO:	Radicación N°	05-7427
	Solicitud internacional	PCT/GB2003/002884
	Fecha inicio fase nacional	08/02/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	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 la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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, 21 ABR 2005

202027