



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-2051

54. TÍTULO DERIVADOS DE QUINOLINA Y QUINAZOLINA QUE
TIENEN AFINIDAD HACIA RECEPTORES DEL TIPO SH1

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 215/38, 413/12, 409/12, 401/12,
419/12, 405/12, A61K 31/4709, A61P 25/22,
25/24

71. SOLICITANTE

GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 0NN, INGLATERRA

74. APODERADO

CARLOS R. OLANTE

22. BOGOTÁ, D. C.,

11 de Enero de 2006

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 06002051 00000000 Folios: 268
Fecha (AND): 2006-01-12 09:17:03
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

18-01-2006

PCT
ENTRADA EN FASE NACI

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)
Radicación: 06002051 00000000 Folios: 268
Fecha (AND): 2006-01-12 09:17:03

SOLICITUD DE: Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN
Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA
Lugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/008000 Fecha Julio 15, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/014552 Fecha Febrero 17, 2005

6

**Título (54) DERIVADOS DE QUINOLINA Y QUINAZOLINA QUE TIENEN AFINIDAD
HACIA RECEPTORES DEL TIPO 5HT1.**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 215/38, 413/12, 409/12, 401/12, 417/12, 405/12
A61K 31/4309, A61P 15/14, 15/74

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Julio 18, 2003

(31) Número de Solicitud

0316915.8

9

Comprobante de pago No. 06-2,268 **Fecha** Enero 11, 2006

10

ANEX 5

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.

☐

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.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2004/008000

MARKUS BERGAUER
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135, Italia
Nacionalidad: Alemana

BARBARA BERTANI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135, Italia
Nacionalidad: Italiana

MATTEO BIAGETTI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135, Italia
Nacionalidad: Italiana

STEVEN MARK BROMIDGE
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135, Italia
Nacionalidad: Británica

ALESSANDRO FALCHI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135, Italia
Nacionalidad: Italiana

COLIN PHILIP LESLIE
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135, Italia
Nacionalidad: Británica

GIANCARLO MERLO
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135, Italia
Nacionalidad: Italiana

4

DOMENICA ANTONIA PIZZI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135, Italia
Nacionalidad: Italiana

MARILISA RINALDI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135, Italia
Nacionalidad: Italiana

LUIGI PIERO STASI
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135, Italia
Nacionalidad: Italiana

JESSICA TIBASCO
GlaxoSmithKline SpA
Via Alessandro Fleming 2
Verona 37135, Italia
Nacionalidad: Italiana

ANTONIO KUOK KEONG VONG
GlaxoSmithKline
New Frontiers Science Park
South Third Avenue Harlow
Essex CM19 5AW Reino Unido
Nacionalidad: Británica

SIMON EDWARD WARD
GlaxoSmithKline
New Frontiers Science Park
South Third Avenue Harlow
Essex CM19 5AW Reino Unido
Nacionalidad: Británica

5

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06002951 00000000 Folios: 268
Fecha (AMB): 2006-01-10 09:17:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA:
Radicacion : 06002951 000000000 Folios: 268
Fecha (AMB): 2006-01-12 09:17:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 2,268
FECHA : ENERO 11 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41778694	03/01/2006	173,160.00
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45836729	10/01/2006	1,527,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

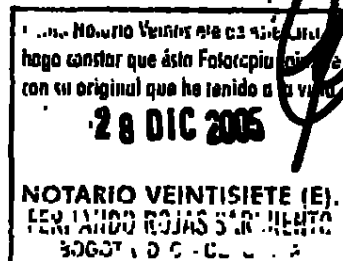
Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público
5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado



Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 C.

DE PINNA

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

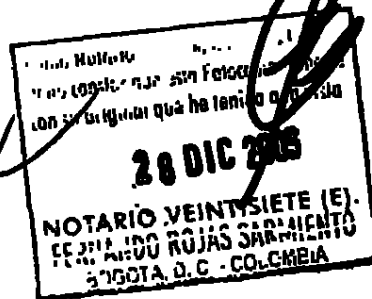
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en **Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra**;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy vece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



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 James Kerr Milligan
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 14 August 2003
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 **G229474**

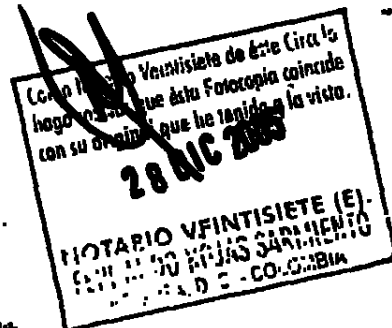
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Garbrah



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.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Glaxo Group Limited

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficientes para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Officer

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad, País: Brentford, Middlesex, England

Como Notario Verifico que este Circulo
es Oficial y que la copia que se
con su original en el momento de la Vista.

NOTARIO VEINTISIETE (E).
FERNANDO PARRAS SANCHEZ

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 February 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/014552 A1

(51) International Patent Classification: C07D 215/38,
413/12, 409/12, 401/12, 417/12, 405/12, A61K 31/4709

[IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming
2, I-37135 Verona (IT). VONG, Antonia, Kuok, Keung
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park
South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB).
WARD, Simon, Edward [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
New Frontiers Science Park South, Harlow Essex CM19
5AW (GB).

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/008000

(22) International Filing Date: 15 July 2004 (15.07.2004)

(25) Filing Language: English

(74) Agent: KONDO, Rik; GlaxoSmithKline, Corporate Intel-
lectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brent-
ford Middlesex TW8 9GS (GB).

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 18 July 2003 (18.07.2003) GB

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AH, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KI,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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.

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BERGAUER,
Markus [DE/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro
Fleming 2, I-37135 Verona (IT). BENTANI, Barbara
[IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2,
I-37135 Verona (IT). BIAGETTI, Matteo [IT/IT]; Glax-
oSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Verona (IT). BROMIDGE, Steven Mark [GB/IT]; Glax-
oSmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Verona (IT). FALCHI, Alessandro [IT/IT]; Glaxo-
SmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Verona (IT). LESLIE, Colin Philip [GB/IT]; Glaxo-
SmithKline SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135
Verona (IT). MERLO, Giancarlo [IT/IT]; GlaxoSmithK-
line SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT).
PIZZI, Domenica Antonia [IT/IT]; GlaxoSmithKline
SpA, Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT).
RINALDI, Marilisa [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via
Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona (IT). STASI, Luigi
Piero [IT/IT]; GlaxoSmithKline SpA, Via Alessandro
Fleming 2, I-37135 Verona (IT). TIBASCO, Jessica

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KI, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

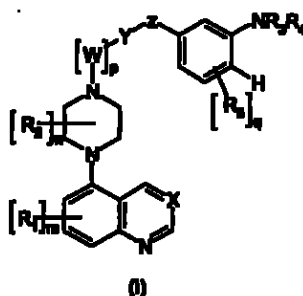
Published:

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

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

WO 2005/014552 A1

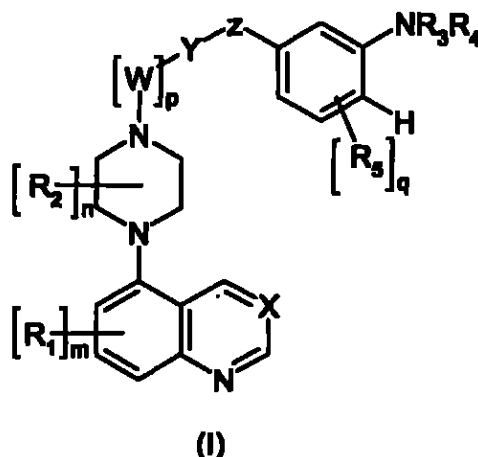
(54) Title: QUINOLINE AND QUINAZOLINE DERIVATIVES HAVING AFFINITY FOR 5HT₁-TYPE RECEPTORS



Quinoline and guinazoline derivatives having affinity for 5HT₁-type receptors

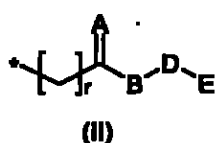
The present invention relates to novel compounds, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing the same and their use as medicaments in the treatment of CNS and other disorders.

A novel series of compounds has now been found that possess high affinity for 5-HT₁ type receptors and/or are 5-HT reuptake inhibitors. The present invention therefore provides, in a first aspect, a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



wherein:

- R₁ is halogen, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, haloC₁₋₆alkoxy or haloC₁₋₆alkyl;
- m is 0, 1, 2, 3 or 4;
- X is N or CH;
- R₂ is halogen, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, haloC₁₋₆alkoxy or haloC₁₋₆alkyl;
- n is 0, 1 or 2;
- W is -CH₂-, -CH(C₁₋₆alkyl)- or -C(C₁₋₆alkyl)(C₁₋₆alkyl)-;
- p is 0, 1, 2 or 3;
- Y and Z together form a C₂₋₇cycloalkylene group, or Y is -CH₂-, -CH(C₁₋₆alkyl)- or -C(C₁₋₆alkyl)(C₁₋₆alkyl) and Z is -CH₂-, -CHOH-, -CHR₆- or -CR₆R₇- (wherein R₆ and R₇ are independently halogen, cyano, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy);
- R₃ and R₄ are independently hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylsulfonyl or a group having the formula (II):



wherein

- r is 0, 1, 2, 3 or 4;
 - A is oxygen or sulfur;
 - B is a single bond or $-NR_8-$ (wherein R_8 is hydrogen, C_{1-6} alkyl or aryl, wherein the aryl is optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl, and C_{1-6} alkoxy);
 - D is $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_tO-$ or $-O(CH_2)_t-$, wherein t is 0, 1, 2, 3 or 4; and
 - E is C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{2-7} cycloalkyl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , OCF_3 , C_{1-6} alkoxy and C_{1-6} alkanoyl), aryl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl and C_{1-6} alkoxy), or E is $-NR_9R_{10}$, wherein R_9 and R_{10} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and aryl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl and C_{1-6} alkoxy);
- or R_3 and R_4 , together with the nitrogen atom to which R_3 and R_4 are attached, form a 3-7 membered monocyclic heterocyclic group or a 8-11 membered bicyclic heterocyclic group, wherein each group is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, aryl and aryl C_{1-6} alkyl (wherein the aryl and the aryl C_{1-6} alkyl are further optionally substituted by one or more halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , C_{1-6} alkoxy or C_{1-6} alkanoyl); and
 - R_5 is independently halogen, cyano, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy; and
 - q is 0, 1, 2, 3 or 4.

The term "halogen" and its abbreviation "halo" refer to fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The term " C_{1-6} alkyl" refers to an alkyl group having from one to four carbon atoms, in any isomeric form, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl, pentyl, neopentyl, sec-pentyl, n-pentyl, isopentyl, tert-pentyl and hexyl.

The terms "halo C_{1-6} alkoxy" or "halo C_{1-6} alkyl" are used to describe a C_{1-6} alkoxy or a C_{1-6} alkyl group, respectively, substituted with one or more halogens. Examples include $-CHCl_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, etc.

The term " C_{1-6} alkylsulfonyl" refers to a group $(C_{1-6}alkyl)-SO_2-$. Examples include methylsulfonyl, ethylsulfonyl and propylsulfonyl.

The term "C₃₋₇cycloalkyl" refers to a cycloalkyl group consisting of from 3 to 7 carbon atoms, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

The term "C₁₋₆alkoxy" refers to a straight chain or branched chain alkoxy (or "alkyloxy") group having from one to six carbon atoms, such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, neopentoxy, sec-pentoxy, n-pentoxy, isopentoxy, tert-pentoxy and hexoxy.

The term "C₁₋₆alkanoyl" refers to an alkanoyl group having from 1 to 6 carbon atoms, such as methanoyl (or "formyl"), ethanoyl (or "acetyl"), propanoyl, isopropanoyl, butanoyl, isobutanoyl, sec-butanoyl, pentanoyl, neopentanoyl, sec-pentanoyl, isopentanoyl, tertpentanoyl and hexanoyl.

The term "aryl", whether alone or as part of another group, is intended, unless otherwise stated, to denote, a 3- to 7- membered monocyclic aromatic ring or a 6- to 10- membered bicyclic aromatic ring, wherein one or more of the carbon atoms in the ring(s) is optionally replaced by a heteroatom independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur. Examples of monocyclic aryl groups include: phenyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, isothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, furazanyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, azepinyl and pyranyl. As used herein, the term "bicyclic aromatic ring" includes bicyclic ring systems in which both rings are aromatic, as well as bicyclic ring systems in which one of the rings is partially or fully saturated. Examples of bicyclic aryl groups include: naphthyl, indenyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, benzoforanyl, dihydrobenzofuranyl, tetrahydrobenzofuranyl, quinolyl, quinoxalyl, quinazolinyl, isoquinolyl, indazytyl, indanyl, tetrahydronaphthyl, indolinyl, isoindolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolyl, benzosazolinyl, benzoxazinyl and benzoazepinyl. The term "aryl" as used herein covers all these groups. These groups may be attached to the rest of the molecule at any suitable position. For example, where used herein the term naphthyl, whether alone or as part of another group, is intended, unless otherwise stated, to denote both 1-naphthyl and 2-naphthyl groups.

The term "oxo" refers to the group "=O".

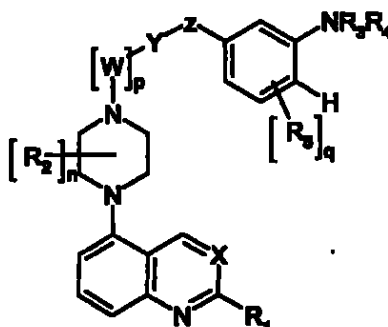
The term "3-7 membered monocyclic heterocyclic group" refers to a 3-7 membered, saturated, partially saturated or non-saturated ring containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from nitrogen, sulfur and oxygen. The term "8-11 membered bicyclic heterocyclic group" refers to an optionally substituted 8-11 membered bicyclic ring containing a total of 1, 2, 3, 4 or 5 heteroatoms selected from nitrogen, sulfur and oxygen, wherein each ring may be saturated, partially saturated or non-saturated. These groups may be attached to the rest of the molecule at any suitable position.

It is understood that, when R_3 and R_4 , together with the nitrogen atom to which R_3 and R_4 are attached, form an optionally substituted 3-7 membered monocyclic heterocyclic group or an optionally substituted 8-11 membered bicyclic heterocyclic group, the heterocyclic groups are N-linked heterocyclic groups. Examples of N-linked 3-7 membered heterocyclic group include aziridinyl, azetidyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, isothiazolidinyl, thiazolidinyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, thiazinanyl, azepinyl and azepanyl. Examples of N-linked 8-11 membered heterocyclic group include 8H-thieno[2,3-b]pyrrolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, imidazo[5,1-b][1,3]thiazolyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, decahydroquinolinyl, octahydro-2H-1,4-benzoxazinyl, octahydro-1H-cyclopenta[b]pyridinyl, indollinyl, isoindollinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, benzoxazinyl, 2,3-dihydro-1,4-benzoxazinyl and benzoazepinyl.

All of these heterocyclic groups formed by R_3 and R_4 may be substituted by one or more, for example 1 to 4, substituents, which may be the same or different, and which are selected from halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, aryl and aryl C_{1-6} alkyl (wherein the aryl and the aryl C_{1-6} alkyl are further optionally substituted by halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , C_{1-6} alkoxy or C_{1-6} alkanoyl). The optional substituent(s) may be attached at any suitable position, including, where available, nitrogen atom(s).

It should be understood that R_1 may be attached to any available position in the quinoline or quinazoline group in formula (I). For example, it may be attached to the X if X is CH.

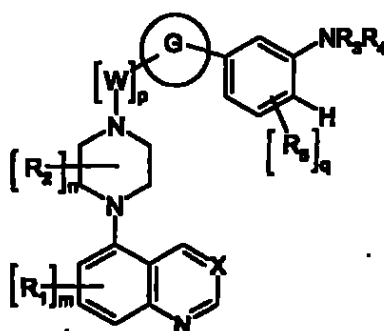
In one embodiment, m is 1 and R_1 is attached at the following position:



In one embodiment, n is 0. In another embodiment, n is 1 and R_2 is C_{1-6} alkyl such as methyl.

In one embodiment, p is 0.

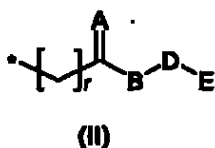
In one embodiment, Y and Z form a C_{2-7} -cycloalkylene, to form compounds such as:



wherein G is a C_{2-7} -cycloalkylene group, such as for example cyclopropylene.

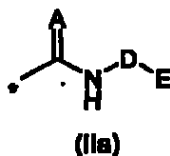
In another embodiment, Y and Z are independently $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ or $-CH(OH)-$.

Each of R_3 and R_4 may independently be a group having the formula (II):



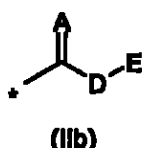
as defined above.

In one embodiment, formula (II) may be:



wherein A is oxygen or sulfur, D is $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_tO-$ or $-O(CH_2)_t-$, wherein t is 0, 1, 2, 3 or 4 and E is C_{1-6} -alkyl, C_{2-7} -cycloalkyl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy, oxo, C_{1-6} -alkyl, cyano, CF_3 , OCF_3 , C_{1-6} -alkoxy and C_{1-6} -alkanoyl), or aryl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, C_{1-6} -alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} -alkanoyl, and C_{1-6} -alkoxy);

or

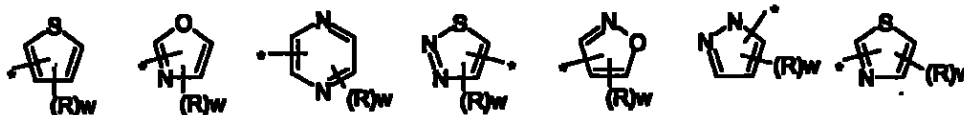


wherein A is oxygen or sulfur, D is $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_tO-$ or $-O(CH_2)_t-$, wherein t is 0, 1, 2, 3 or 4 and E is C_{1-6} alkyl, C_{2-7} cycloalkyl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , OCF_3 , C_{1-6} alkoxy and C_{1-6} alkanoyl), or aryl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl, and C_{1-6} alkoxy).

When E is an optionally substituted aryl, it may for example be a 5- to 7- membered monocyclic aromatic ring wherein one or more, for example 1 to 4, of the carbon atoms in the ring is optionally replaced by a heteroatom independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur (such as for example phenyl or pyridyl), wherein the ring is optionally substituted by one or more substituents independently selected from oxo, halogen, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl, and C_{1-6} alkoxy; or E may be for example a 9- to 10- membered bicyclic aromatic ring, wherein one or more, for example 1 to 4, of the carbon atoms in the ring is optionally replaced by a heteroatom independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur (such as for example tetrahydrobenzofuranyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl or indolyl), wherein the ring is optionally substituted by one or more substituents independently selected from oxo, halogen, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl, and C_{1-6} alkoxy.

Examples of E include:

- C_{1-6} alkyl such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl or tert-butyl;
- C_{2-7} cycloalkyl such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl;
- phenyl (optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from CF_3 , cyano, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl and halogen);
- 3-7 membered monocyclic aromatic rings such as:



wherein w is 0, 1, 2, 3 or 4 and R is oxo, halogen, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl or C_{1-6} alkoxy, wherein R may be attached to any available atom, including any available nitrogen atoms; and

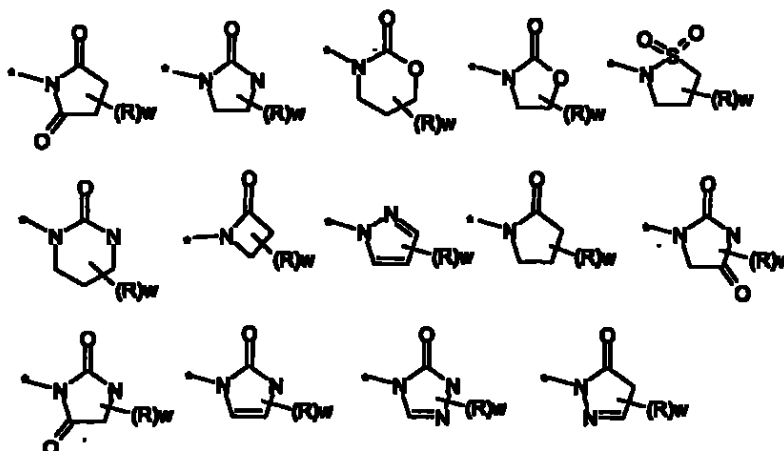
- 6-10 membered bicyclic aromatic rings such as:



wherein w is 0, 1, 2, 3 or 4 and R is independently oxo, halogen, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl or C_{1-6} alkoxy, wherein R may be attached to any available atom, including any available nitrogen atoms.

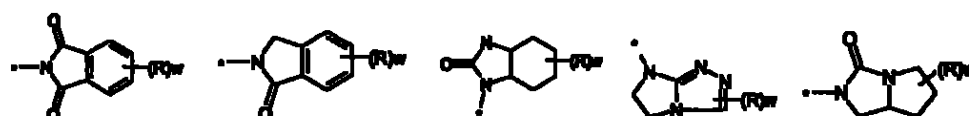
When E is $-NR_9R_{10}$ (wherein R_9 and R_{10} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and aryl), examples of E include methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, isobutylamino, sec-butylamino, tert-butylamino, pentylamino, neopentylamino, sec-pentylamino, n-pentylamino, isopentylamino, tert-pentylamino, hexylamino; dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, disec-butylamino, di-tert-butylamino, dipentylamino, dineopentylamino, dihexylamino, butylmethylamino, isopropylmethylamino, ethylisopropylamino, ethylmethylamino; a monoarylamino such as anilino; and a mono- C_{1-6} alkyl-monoarylamino such as $-N(CH_3)$ phenyl.

When R_3 and R_4 , together with the nitrogen atom to which R_3 and R_4 are attached, form an optionally substituted 3-7 membered monocyclic heterocyclic group, it may be for example a 4-6 membered monocyclic heterocyclic group optionally substituted by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, substituents selected from oxo, halogen, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, aryl and aryl- C_{1-6} alkyl (wherein the aryl and the aryl- C_{1-6} alkyl are further optionally substituted by one or more halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , C_{1-6} alkoxy or C_{1-6} alkanoyl). Examples include:



wherein w is 0, 1, 2, 3 or 4 and R is independently halogen, oxo, C₁₋₆alkyl, cyano, CF₃, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, aryl or arylC₁₋₆alkyl wherein the aryl and the arylC₁₋₆alkyl are further optionally substituted by one or more, for example 1 to 3, substituents selected from halogen, oxo, C₁₋₆alkyl, cyano, CF₃, C₁₋₆alkoxy and C₁₋₆alkanoyl. Examples of R include halogen such as fluoro or chloro; C₁₋₆alkyl such as methyl, ethyl, propyl and/or isopropyl; C₁₋₆alkoxy such as methoxy or ethoxy; aryl such as phenyl or pyridyl, each of which is optionally substituted by one or two C₁₋₆alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl or isopropyl; and arylC₁₋₆alkyl such as pyridylmethyl, optionally substituted by one or two C₁₋₆alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl or isopropyl. R may be attached to any available atom in the above groups, including any available nitrogen atoms.

When R₃ and R₄, together with the nitrogen atom to which R₃ and R₄ are attached, form an optionally substituted 8-11 membered bicyclic heterocyclic group, it may be for example a 8-10 membered bicyclic heterocyclic group optionally substituted by one or more, for example 1, 2, 3, 4 or 5, substituents selected from oxo, halogen, C₁₋₆alkyl, cyano, CF₃, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, aryl and arylC₁₋₆alkyl (wherein the aryl and the arylC₁₋₆alkyl are further optionally substituted by one or more halogen, oxo, C₁₋₆alkyl, cyano, CF₃, C₁₋₆alkoxy or C₁₋₆alkanoyl). Examples include:

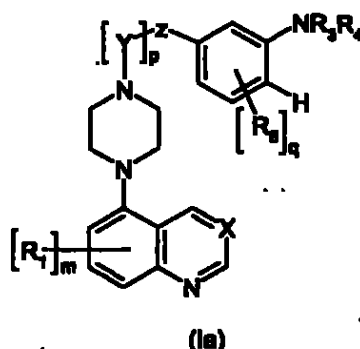


wherein w is 0, 1, 2, 3 or 4 and R is independently halogen, oxo, C₁₋₆alkyl, cyano, CF₃, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, aryl or arylC₁₋₆alkyl, wherein the aryl and the arylC₁₋₆alkyl are further optionally substituted by one or more halogen, oxo, C₁₋₆alkyl, cyano, CF₃, C₁₋₆alkoxy or C₁₋₆alkanoyl. Examples of R include halogen such as fluoro or chloro, C₁₋₆alkyl such as

methyl, ethyl, propyl and/or isopropyl; C₁₋₆alkoxy such as methoxy or ethoxy; aryl such as phenyl or pyridyl, each of which is optionally substituted by one or two C₁₋₆alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl or isopropyl; and aryl(C₁₋₆alkyl) such as pyridylmethyl, optionally substituted by one or two C₁₋₆alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl or isopropyl. It should be noted that R may be attached to any available atom in the above groups, including any available nitrogen atoms.

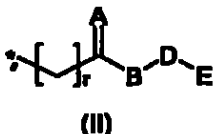
In one embodiment, q may be 0. In other embodiment, q is 1 and R₈ is halogen such as fluoro, attached to the phenyl ring in formula (I) at the position which is *para* to the group – NR₃R₄.

In one embodiment, compounds of the present invention may have a general formula (Ia):



wherein:

- R₁ is halogen, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, haloC₁₋₆alkoxy or haloC₁₋₆alkyl;
- m is 0, 1, 2, 3 or 4;
- X is N or CH;
- p is 1, 2, 3 or 4;
- Y is –CH₂–, –CH(C₁₋₆alkyl)– or –C(C₁₋₆alkyl)(C₁₋₆alkyl)–;
- Z is –CH₂–, –CHOH–, –CHR₆– or –CR₆R₇–, wherein R₆ and R₇ are independently halogen, cyano, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy;
- R₈ and R₄ are independently hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylsulfonyl or a group having the formula (II):

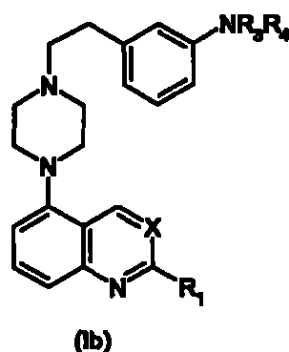


wherein:

- r is 0, 1, 2, 3 or 4;
- A is oxygen or sulfur;

- B is a single bond or $-NR_8-$ wherein R_8 is hydrogen, C_{1-6} alkyl or aryl optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl, and C_{1-6} alkoxy;
- D is $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_tO-$ or $-O(CH_2)_t-$, wherein t is 0, 1, 2, 3 or 4; and
- E is C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{2-7} cycloalkyl (optionally substituted by one or more halogen, hydroxy, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , OCF_3 , C_{1-6} alkoxy or C_{1-6} alkanoyl), or aryl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl, and C_{1-6} alkoxy); or E is $-NR_9R_{10}$ (wherein R_9 and R_{10} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and aryl optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl, and C_{1-6} alkoxy);
- or R_3 and R_4 , together with the nitrogen atom to which R_3 and R_4 are attached, combine to form a 3-7 membered monocyclic heterocyclic group (optionally substituted by 1 to 4 substituents, which may be the same or different, and which are selected from halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , C_{1-6} alkoxy and C_{1-6} alkanoyl);
- R_8 is independently halogen, cyano, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy; and
- q is 0, 1, 2, 3 or 4.

In another embodiment, compounds of the present invention may have a general formula (1b):



wherein X, R_1 , R_3 and R_4 are as defined for formula (1).

All features and embodiments of formula (1) apply to formula (1a) and (1b), *mutatis mutandis*.

Specific compounds of this invention include Example numbers 1-170 (E1-E170) described below. For example, the present invention provides:

- 3-(3-(2-(4-(2-methyl-5-quinolyl)-1-piperazinyl)ethyl)phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one;

- *N*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-*N'*-phenylurea;
- *N*-[2-(methyloxy)phenyl]-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)urea;
- 1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone;
- 2,4-dimethyl-*N*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,3-thiazole-5-carboxamide;
- *N*-(3-{1-hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2,4-dimethyl-1,3-thiazole-5-carboxamide;
- 2-fluoro-*N*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)benzamide;
- 3-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]propyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one;
- 3-(3-{2-[(2*R*)-2-methyl-4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one;
- 1-methyl-3-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone;
- 1-(4-fluoro-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone;
- 3-(4-fluoro-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one;
- 1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2,4-imidazolidinedione;
- 1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one;
- 1-methyl-3-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one;
- 4,4-dimethyl-1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The compounds of formula (I) can form acid addition salts thereof. It will be appreciated that for use in medicine the salts of the compounds of formula (I) should be pharmaceutically acceptable. Suitable pharmaceutically acceptable salts will be apparent to those skilled in the art and include those described in J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, such as acid addition salts formed with inorganic acids e.g. hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric, hydroiodic, metaphosphoric, or phosphoric acid; and organic acids e.g. succinic, maleic, acetic, fumaric, citric, tartaric, benzoic, trifluoroacetic, malic, lactic, formic, propionic, glycolic, gluconic, camphorsulfuric, isothionic, mucic, gentisic, isonicotinic, saccharic, glucuronic, furoic, glutamic, ascorbic, anthranilic, salicylic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamolic), ethanesulfonic, pantothenic, stearic, sulfonic, alginic and galacturonic acid; and arylsulfonic, for example benzenesulfonic, p-toluenesulfonic, methanesulfonic or naphthalenesulfonic acid; base addition salts formed with alkali metals and alkaline earth metals and organic bases such as *N,N*-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (*N*-methylglucamine), lysine and procaine; and internally formed salts. Certain

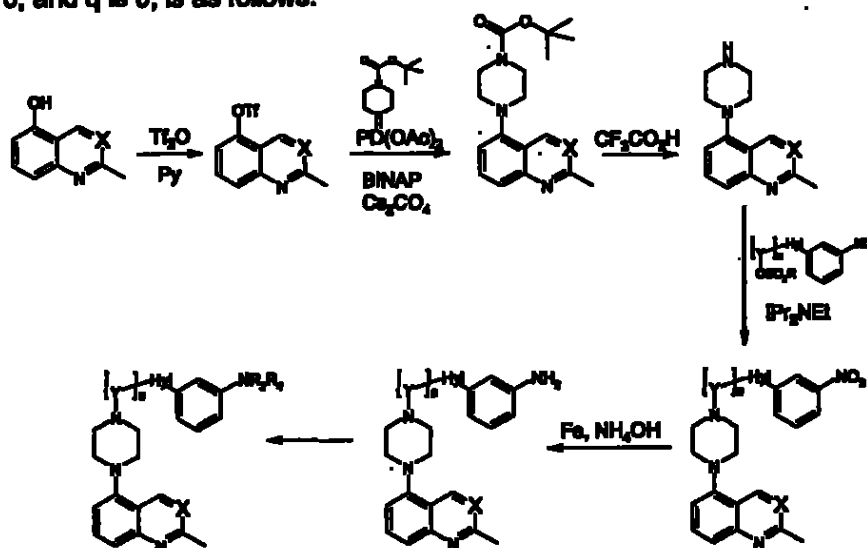
of the compounds of formula (I) may form acid addition salts with less than one or one or more equivalents of the acid, for example to form a dihydrochloride salt. The present invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms. Salts having a non-physiologically acceptable anion or cation are within the scope of the invention as useful intermediates for the preparation of physiologically acceptable salts and/or for use in non-therapeutic, for example, *in vitro*, situations.

The compounds of formula (I) may be prepared in crystalline or non-crystalline form, and, if crystalline, may optionally be hydrated or solvated. This invention includes within its scope stoichiometric hydrates or solvates as well as compounds containing variable amounts of water and/or solvent.

Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms (e.g. geometric (or "*cis-trans*") isomers, diastereomers and enantiomers) and the invention extends to each of these stereoisomeric forms and to mixtures thereof including racemates. The different stereoisomeric forms may be separated one from the other by the usual methods, or any given isomer may be obtained by stereospecific or asymmetric synthesis. The invention also extends to any tautomeric forms and mixtures thereof. The present invention includes within its scope all such isomers, including mixtures.

Compounds of formula (I) may be prepared according to procedures described herein, or by analogous procedures thereto.

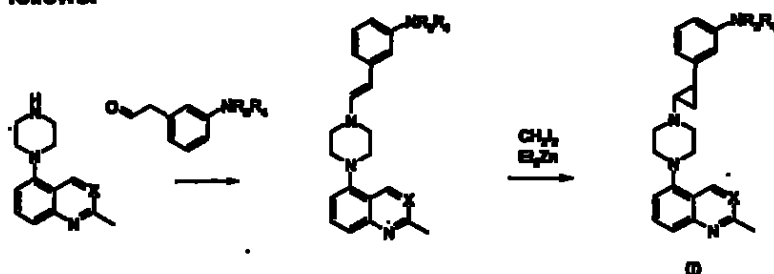
A reaction route for a compound of formula (I) wherein m is 1 and R₁ is methyl, p is 0, n is 0, and q is 0, is as follows:



The above reaction scheme may be adapted to prepare compounds of formula (I) wherein m is other than 1, R_1 is other than methyl and in a position other than as illustrated above, and p , n and q are other than 0.

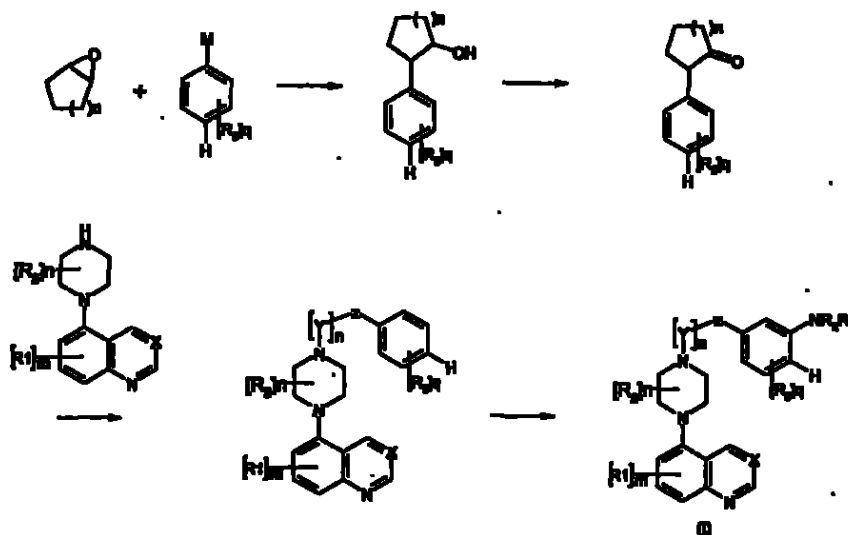
Compounds of formula (I) wherein Y and Z together form a C_{2-7} cycloalkylene group may be prepared according to procedures described herein, or by analogous procedures thereto.

A typical reaction route for a compound of formula (I) wherein Y and Z together form a cyclopropylene group, and wherein m is 1 and R_1 is methyl, p is 0, n is 0, and q is 0, is as follows:



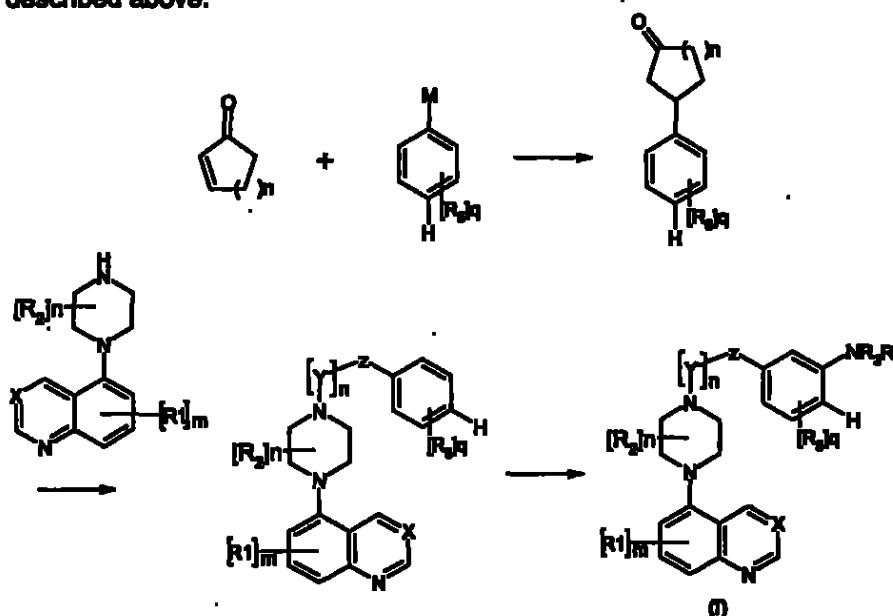
wherein X , R_3 and R_4 are as defined for formula (I). Thus, treatment of the piperazine described above with a 2-arylacetaldehyde produces an enamine, which can be treated under reaction conditions known to those skilled in the art, e.g. Simmons-Smith cyclopropanation reaction using diiodoethane and diethylzinc, to produce compounds of formula (I) wherein Y and Z together form a C_{2-7} cycloalkylene group. The above reaction scheme may be adapted to prepare compounds of formula (I) wherein m is other than 1, R_1 is other than methyl and in a position other than as illustrated above, p , n and q are other than 0, and Y and Z form a C_{2-7} cycloalkylene group other than cyclopropylene.

Alternatively, the reaction of an aromatic nucleophile such as a Grignard reagent ($M = MgX$) or aryllithium ($M = Li$) with a cycloalkyl epoxide (where $n=0,1,2$), optionally in the presence of a catalyst e.g. a copper(I) halide, may provide an intermediate alcohol, as illustrated in the scheme below. The alcohol may conveniently be converted into a ketone using a suitable oxidising agent, e.g. pyridinium chlorochromate. The ketone may then be transformed to a compound of formula (I) using methods described in the preceding scheme.



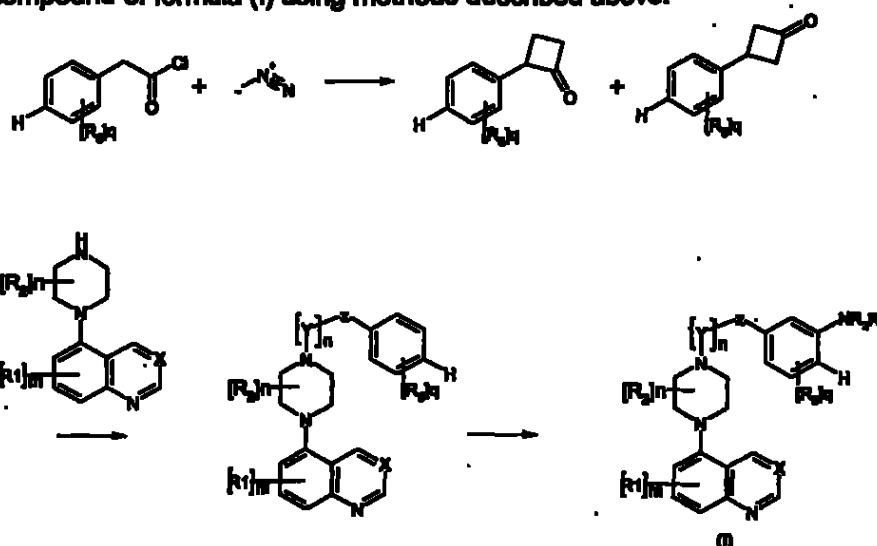
The above scheme illustrates the case where p is 0, but may be adapted for cases where p is other than 0.

Alternatively, the reaction of an aromatic nucleophile such as a Grignard reagent ($M = \text{MgX}$) or aryllithium ($M = \text{Li}$) with an α,β -unsaturated ketone (where $n=1,2$), in the presence of a catalyst e.g. a copper(I) halide may provide a cycloalkyl ketone product. The ketone may then be transformed to a compound of formula (I) using methods described above.



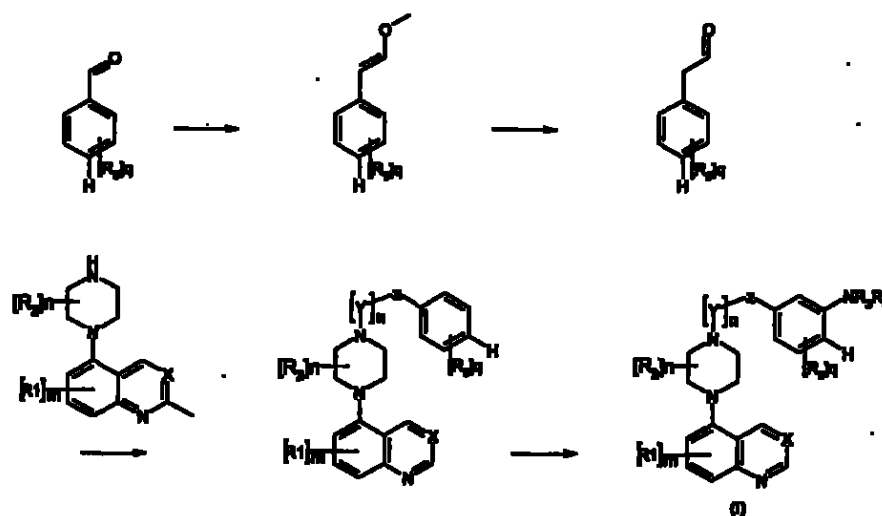
The above scheme illustrates the case where p is 0, but may be adapted for cases where p is other than 0.

Alternatively, the treatment of a substituted 2-phenyl acetyl chloride with diazomethane may produce a regioisomeric mixture of the 1,2 and 1,3-cyclobutyl ketone derivatives (Synthesis, 1977, (6), 411). The ketone regioisomers may then be transformed to a compound of formula (I) using methods described above.



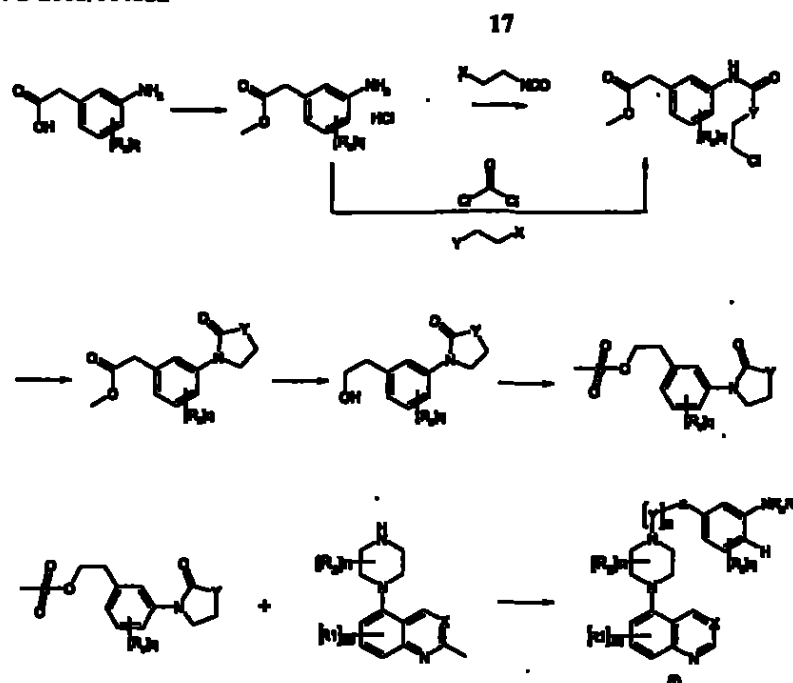
The above scheme illustrates the case where p is 0, but may be adapted for cases where p is other than 0.

Compounds of formula (I) can also be prepared according to the scheme below. Reaction of a substituted benzaldehyde with a reagent such as methoxymethyltriphenylphosphonium chloride in the presence of a suitable base, e.g. potassium carbonate or sodium methoxide or sodium hydride, produces an enol ether. The enol ether can be hydrolysed under acidic conditions, e.g. using aqueous hydrochloric acid optionally in a suitable co-solvent such as tetrahydrofuran, to give a substituted 2-phenylacetaldehyde derivative. The aldehyde can be reductively coupled to a 5-(1-piperazinyl)quinoline or quinazoline compound using conditions familiar to those skilled in the art e.g. using sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride. The product may be converted to a compound of formula (I) using methods described previously (if the aromatic substituents do not already include a group of formula $-NR_3R_4$).



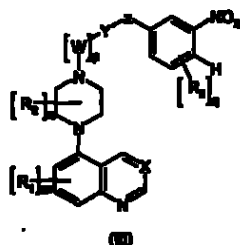
The above scheme illustrates the case where p is 0, but may be adapted for cases where p is other than 0.

Alternatively, compounds of formula (I) may be prepared according to the following scheme. Esterification of a 3-aminophenylacetic acid derivative under acidic conditions in an alcoholic solvent e.g. trimethylsilyl chloride in methanol produces the acetate ester hydrochloride. Reaction of the ester hydrochloride with a reagent such as a 2-halo-ethylisocyanate or a synthetic equivalent thereof, e.g. sequential addition of phosgene (or equivalent e.g. carbonyldiimidazole, diisuccinimidyl carbonate) and a 2-haloethylamine ($Y=NH_2$) or 2-haloethanol ($Y=OH$), optionally in the presence of a base, produces an intermediate where X is a leaving group as defined previously. Treatment of the intermediate with a strong base, such as sodium hydride, produces a cyclised product. Reduction of the ester group with a suitable reagent, for example lithium borohydride, produces a substituted 3-phenyl ethanol derivative. Conversion of the alcohol group to a sulfonate leaving group, such as by reaction with a sulfonic anhydride or sulfonyl chloride e.g. methanesulfonyl chloride, optionally in the presence of a suitable base, produces a compound, which can be converted to a compound of formula (I) according to the procedures described previously.



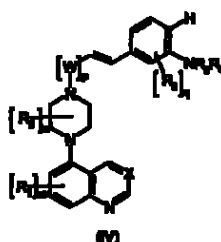
Thus, in a further aspect, this invention provides a process for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises the steps of:

(a) converting a compound of formula (III):



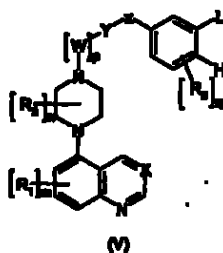
wherein R_1 , m , X , R_2 , n , W , p , Y , Z , R_3 and q are as defined for formula (I), or

(b) for a compound of formula (I) wherein Y and Z form a cyclopropylene group, converting a compound of formula (IV):



wherein R_1 , m , X , R_2 , n , W , p , R_3 , R_4 and R_5 and q are as defined for formula (I); or

(c) reacting a compound of formula (V):

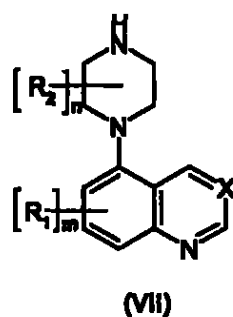


wherein R_1 , m , X , R_2 , n , W , p , Y , Z , R_6 and q are as defined for formula (I), and L is a leaving group, with a compound of formula (VI):

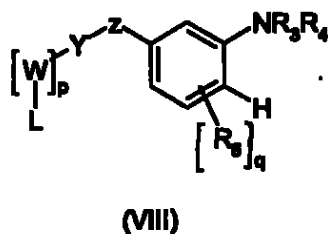


wherein R_3 and R_4 are as defined for formula (I); or

(d) reacting a compound of formula (VII):



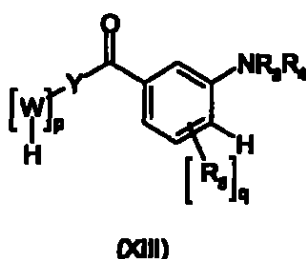
wherein R_1 , m , X , R_2 and n are as defined for formula (I), with a compound of formula



(VIII):

wherein W , p , Y , Z , R_6 , q , R_3 and R_4 are as defined for formula (I), and L is a leaving group; or

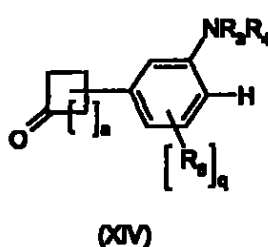
(e) for a compound of formula (I) wherein Z is $-\text{CH}(\text{OH})-$, reacting a compound of formula (VII) as defined in step (d) with a compound of formula (XIII):



wherein W, p, Y, Z, R₃, q, R₃ and R₄ are as defined for formula (I);

or

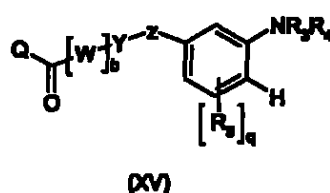
(f) for a compound of formula (I) wherein Y and Z form a C₃₋₇cycloalkylene group, reacting a compound of formula (VII) as defined above with a compound of formula (XIV):



wherein R₃, R₄, R₃ and q are as defined for formula (I), a is 0, 1, 2, 3 or 4;

or

(g) for a compound of formula (I) wherein the group W or Y attached to the nitrogen in the piperazine group in formula (I) is CH₂ or CH(C₁₋₈alkyl), reacting a compound of formula (VII) as defined above with a compound of formula (XV):



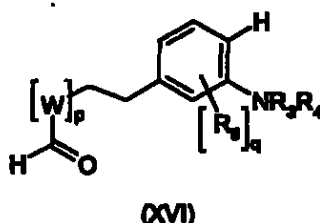
wherein R₃, R₄, R₃, q, Z, Y and W are as defined for formula (I), b is 0, 1 or 2 and Q is hydrogen or C₁₋₈alkyl;

and thereafter optionally for any of steps (a) to (g):

- removing any protecting groups and/or
- converting a compound of formula (I) into another compound of formula (I) and/or
- forming a pharmaceutically acceptable salt.

In step (a), a compound of formula (III) is converted to form a compound of formula (I) by standard reduction reactions known to the skilled person, for example by reaction with iron and NH_4OH to form a compound of formula (I) wherein R_3 and R_4 are both hydrogen. Such compounds may then be converted to other compounds of formula (I) as described below. Compounds of formula (III) may be prepared according to procedures described herein, by known literature methods, or by analogous procedures thereto.

A compound of formula (I) wherein Y and Z form a cyclopropylene group may be made by step (b), by conversion of a compound of formula (IV). As noted above, the conversion reaction may be for example a Simmons-Smith reaction. Compounds of formula (IV) may be prepared according to procedures described herein, by known literature methods, or by analogous procedures thereto. For example, compounds of formula (IV) may be made by reacting a compound of formula (VII) as defined above with a compound of formula (XVI):



wherein p , W , R_3 , R_4 , R_5 and q are as defined for formula (I).

In step (c), a compound of formula (V) is reacted with a compound of formula (VI). The reaction may take place under conditions known to those skilled in the art, for example optionally in the presence of a copper-based catalyst. Compounds of formula (V) may be prepared according to procedures described herein, by known literature methods, or by analogous procedures thereto.

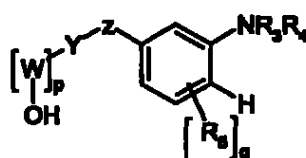
In step (d), a compound of formula (VII) is reacted with a compound of formula (VIII). Suitable reaction conditions for step (d) include the use of a base, for example triethylamine or N,N -diisopropylethylamine, in a suitable solvent such as dimethylformamide, acetonitrile, dimethylsulfoxide or N -methylpyrrolidinone with optional heating of the reaction to a temperature between 30 and 200 °C, preferably between 50 and 150 °C.

Suitable leaving groups for aliphatic nucleophilic substitution (J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, John Wiley and Sons, 1992, pp. 351-356) include, but are not limited to: halides e.g. chloro, bromo, iodo; sulfate; sulfonate esters e.g. tosylate,

brosylate, nosylate and mesylate; dialkylphosphates; oxonium ions; perchlorates, betylates (ammonioalkanesulfonate esters); activated sulfonate esters e.g. fluorosulfonate, triflate, nonaflate and tresylate; halonium ions; diltosylamine; and 1-pyridinium salts.

Suitable leaving groups for aromatic substitution (J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, John Wiley and Sons, 1992, pp. 652-653) include, but are not limited to: halides e.g. fluoro, chloro, bromo, iodo; trialkylammonium; diazo; sulfate; sulfonate esters e.g. tosylate, brosylate, nosylate and mesylate phenylsulfanyl, phenylsulfonyl; activated sulfonate esters e.g. fluorosulfonate, triflate, nonaflate and tresylate; phosphate; dialkyl phosphate; nitro; alkoxy; aryloxy; alkylsulfonyl; and alkylsulfanyl.

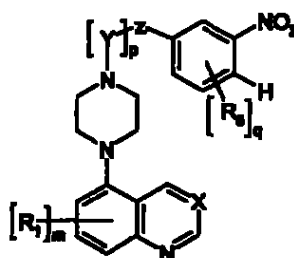
Compounds of formula (VII) may be prepared for example by converting a compound of formula (XVII):



(XVII)

wherein W , p , Y , Z , R_3 , R_4 , R_6 and q are as defined for formula (I), to introduce the leaving group L by for example reacting with $MeSO_2Cl$.

The present invention provides a process for the preparation of a compound of formula (Ia) as defined above or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises the step of reacting a compound of formula (XVIII):

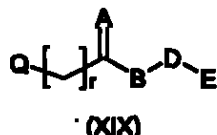


(XVIII)

wherein R_1 , m , X , Y , p , Z , R_6 and q are as defined for formula (Ia) above, with compound(s) containing appropriate functional group(s) which is/are capable of reacting with a compound of formula (XVIII) to form a compound of formula (I). Compounds of

formula (XVIII) may be prepared according to procedures described herein, by known literature methods, or by analogous procedures thereto.

Compounds of formula (I) can be converted into further compounds of formula (I) using standard techniques. For example, and by way of illustration rather than limitation, possible conversion reactions include acylation with an appropriate acylating agent such as acetyl chloride, alkylation using an appropriate alkylating reagent such as methyl iodide, and sulfonylation using a sulfonylating agent such as methanesulfonic anhydride. For example, for a compound of formula (I) wherein R_3 and R_4 are independently C_{1-6} alkylsulfonyl, a compound of formula (I) wherein R_3 and R_4 are both hydrogen may be reacted with a C_{1-6} alkylsulfonylchloride. For a compound of formula (I) wherein R_3 and R_4 are independently formula (II), a compound of formula (I) wherein R_3 and R_4 are both hydrogen may be reacted with a compound of formula (XIX):



wherein r , A, B, D and E are as defined for formula (II) above, and Q is a suitable leaving group such as chlorine, or is -OH when r is zero. To obtain a compound of formula (I) wherein B is -NR₆, an appropriate isocyanate or isothiocyanate may be used. On the other hand, for compounds of formula (I) wherein R_3R_4 , together with the nitrogen atom to which R_3 and R_4 are attached, form a 3-7 membered monocyclic heterocyclic group, an appropriate chloroformate or an isocyanate may be used to react with a compound of formula (I) wherein R_3 and R_4 are both hydrogen.

It will be appreciated by those skilled in the art that it may be necessary to protect certain reactive substituents during some of the above procedures. Standard protection and deprotection techniques, such as those described in Greene T.W. *Protective groups in organic synthesis*, New York, Wiley (1981), can be used. For example, primary amines can be protected as phthalimide, benzyl, t-butyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl or trityl derivatives. Carboxylic acid groups can be protected as esters. Aldehyde or ketone groups can be protected as acetals, ketals, thioacetals or thioketals. Deprotection of such groups is achieved using conventional procedures well known in the art. For example, protecting groups such as t-butyloxycarbonyl may be removed using an acid such as hydrochloric or trifluoroacetic acid in a suitable solvent such as dichloromethane, diethylether, isopropanol or mixtures thereof.

Pharmaceutically acceptable salts may be prepared conventionally by reaction with the appropriate acid or acid derivative.

The affinities of the compounds of this invention for 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors can be determined by the following assay. CHO cells expressing 5-HT_{1A} receptors (4×10^7 cells/ml) are homogenised in Tris buffer and stored in 1ml aliquots. CHO cells expressing 5-HT_{1B} receptors (4×10^7 cells/ml) are homogenised in Tris buffer and stored in 1.5 ml aliquots. CHO cells expressing 5-HT_{1D} receptors (1×10^8 /ml) are homogenised in Tris buffer and stored in 1 ml aliquots. 0.4 ml of a cell suspension is incubated with [³H]-5-HT (4nM) for 5-HT_{1B/1D} receptors and [³H]WAY100835 (1nM) for 5-HT_{1A} receptors in Tris Mg HCl buffer (pH 7.7) and test drug, at 37°C for 45 minutes. Each test drug is tested at 10 concentrations (0.01 mM to 0.3 nM final concentration), with non-specific binding defined using 0.01 mM 5-HT. The total assay volume is 0.5 ml. Incubation is stopped by rapid filtration using a Packard Filtermate and radioactivity measured by Topcount scintillation counting. pK_i values are calculated from the IC₅₀ generated by an iterative least squares curve fitting programme.

Alternatively, functional potency can be measured by the following GTPγS binding protocol. Cells used in the study are Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells, Human Embryo Kidney (HEK293). Cells were transfected with DNA coding for human receptors.

Cell Line

HEK293_5-HT_{1A}

CHO_5-HT_{1B}

CHO_5-HT_{1D}

Compounds were initially dissolved in 100% Dimethyl Sulphoxide at a concentration of 10mM. Serial dilution of drugs in 100% Dimethyl Sulphoxide were carried out using a Blomex FX. The final top concentration of compound was 3μM in the assay. The compound at 1.0% total assay volume (TAV) was added to a solid, white, 384 well assay plate (Costar). 50%TAV of precoupled (for 90 mins @ RT) membranes, 5ug/well, and Wheatgerm Agglutinin Polystyrene Scintillation Proximity Assay beads (RPNQ0280 Amersham International), 0.25mg/well, in 20mM HEPES pH 7.4, 100mM NaCl, 3mM MgCl₂ and 10μM GDP was added. The third addition was a 20% TAV addition of either buffer, agonist format, or EC₅₀ final assay concentration (FAC) of agonist, 5HT antagonist format, prepared in assay buffer. The assay was started by the addition of 29%TAV of GTPγS 0.38nM FAC. After all additions assay plates were incubated at RT for 2 – 3 hours. Assay plates were counted on a Viewlux, 613/55 filter for 5 mins. Assay plates were read between 2-8 hours after the final addition.

The Example compounds shown below were tested and were found to have pK_i values > 6.0 at 5-HT_{1A} receptors, with many showing a considerably higher affinity (having pK_i values in the range 8.0 – 10.0). Certain compounds of this invention also demonstrate comparable affinity for 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors.

The intrinsic activity of the compounds of this invention can be determined according to the following assay. HEK293 cell membranes stably expressing human 5-HT_{1A} receptors and CHO cell membranes stably expressing human 5-HT_{1B} receptors are homogenised in HEPES/EDTA buffer and stored in 1ml aliquots, and [³⁵S]GTPγS binding studies are carried out essentially as described by Lazareno *et al.*, (Life Sci., 1993, 52, 449) with some minor modifications. Membranes from 10⁶ cells are pre-incubated at 30°C for 30 minutes in 20 mM HEPES buffer (pH 7.4) in the presence of MgCl₂ (3 mM), NaCl (100 mM), GDP (10 μM) and ascorbate (0.2 mM), with or without test compounds. The reaction is started by the addition of 50 μl of [³⁵S]GTPγS (100 pM, assay concentration) followed by a further 30 minutes incubation at 30°C. Non-specific binding is determined using nonradiolabelled GTPγS (20 μM) added prior to the membranes. The reaction is terminated by rapid filtration through Whatman GF/B grade filters followed by 5 x 1 ml washes with ice cold HEPES (20 mM) /MgCl₂ (3 mM) buffer. Radioactivity is measured using liquid scintillation spectrometry. This procedure is hereafter referred to as the [³⁵S]GTPγS functional assay.

It has been found, using the [³⁵S]GTPγS functional assay, that certain compounds of formula (I) appear to be antagonists at 5-HT₁ type receptors whilst others appear to be inverse agonists, agonists or partial agonists.

The efficacy of the compounds of this invention to inhibit the re-uptake of serotonin can be measured in a 5-HT uptake assay by measurement of uptake of [³H]-5-HT into LLC PK cells expressing human or rat serotonin transporters. In brief, cells are harvested and plated onto 96-well plates (10,000 cells per well). 24hr later cells are washed 2x with HBSSH (Hanks balanced salt solution + 20mM HEPES). 50ul of test compound or vehicle is added to each well and incubated for 10min. Subsequently, [³H]-5-HT (final concentration 25nM) is added and the test mixture is incubated for a further 7min. The reaction is terminated by aspiration of test mixture and the cells are washed 6x with HBSSH. 50ul of scintillation cocktail (Microscint-20, Packard) is added onto the cells and the top and bottom of the plate is sealed. Plates are read, 30min later, in a Packard TopCount.

Alternatively, the potency of the compounds to bind the re-uptake site of serotonin may be assessed using [³H]citalopram binding assays performed in recombinant epithelial pig kidney cells stably transfected with human SERT (hSERT/LLCPK). The cells were grown onto Petri dishes of 500cm². At 80% of confluence the cells were harvested in phosphate buffered saline (PBS) containing 5mM EDTA and centrifuged at 900g for 8 min at 4°C. The pellet was homogenized in 30-50 vols of assay buffer (50mM Tris, 120mM NaCl, 5mM KCl, 10μM Pargyline, 0.1% Ascorbate (pH=7.7)) and centrifuged at 48000g for 20min at 4°C. The pellet was resuspended in the same volume and after incubation at 37°C for 20min, centrifuged as before and finally aliquoted at ~0.2mg protein/ml in cold assay buffer. [³H]citalopram binding assays consisted of 100μl of test compound, assay

buffer (to define total binding) or a final concentration of 10 μ M paroxetine (to define non-specific binding), 100 μ l of [^{3} H]Citalopram at final concentration of 0.25 nM and 200 μ l of membranes diluted in assay buffer at concentration of 2 μ g/well of protein. Membranes were added last to initiate the reaction and incubated at room temperature for 2h. The reaction was then stopped by rapid filtration through GF/B 96-filterplate pre-soaked in 0.5% polyethylenimine (PEI) using a Packard cell harvester. 96-filterplate was washed 3 times with 1 ml/well cold 0.9% NaCl solution and the radioactivity was counted in Packard TopCount.

Some of the Example compounds tested according to this uptake assay were found to have potency at the uptake site of IC_{50} of > 8.0 .

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of use in the treatment of certain CNS disorders such as depression (which term includes bipolar depression, unipolar depression, single or recurrent major depressive episodes with or without psychotic features, catatonic features, melancholic features, atypical features or postpartum onset, seasonal affective disorder and dysthymia, depressive disorders resulting from a general medical condition including, but not limited to, myocardial infarction, diabetes, miscarriage or abortion), anxiety disorders (which includes generalised anxiety and social anxiety disorder), schizophrenia, panic disorder, agoraphobia, social phobia, obsessive compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, pain (particularly neuropathic pain), memory disorders (including dementia, amnesic disorders and age-associated memory impairment), disorders of eating behaviours (including anorexia nervosa and bulimia nervosa), sexual dysfunction, sleep disorders (including disturbances of circadian rhythm, dyssomnia, insomnia, sleep apnea and narcolepsy), withdrawal from abuse of drugs (such as of cocaine, ethanol, nicotine, benzodiazepines, alcohol, caffeine, phencyclidine and phencyclidine-like compounds, opiates such as cannabis, heroin, morphine, sedative hypnotic, amphetamine or amphetamine-related drugs such as dextroamphetamine, methylamphetamine or a combination thereof), motor disorders such as Parkinson's disease, dementia in Parkinson's disease, neuroleptic-induced Parkinsonism and tardive dyskinesias, as well as other psychiatric disorders, and certain gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome. The compounds may also be useful in treating tumours such as prostate tumours.

It is to be understood that "treatment" as used herein includes prophylaxis as well as alleviation of established symptoms.

Thus the invention also provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a therapeutic substance, in particular in the treatment of a CNS disorder such as depression (which term includes bipolar depression, unipolar depression, single or recurrent major depressive episodes with or without psychotic

features, catatonic features, melancholic features, atypical features or postpartum onset, seasonal affective disorder and dysthymia, depressive disorders resulting from a general medical condition including, but not limited to, myocardial infarction, diabetes, miscarriage or abortion), anxiety disorders (which includes generalised anxiety and social anxiety disorder), schizophrenia, panic disorder, agoraphobia, social phobia, obsessive compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, pain (particularly neuropathic pain), memory disorders (including dementia, amnesic disorders and age-associated memory impairment), disorders of eating behaviours (including anorexia nervosa and bulimia nervosa), sexual dysfunction, sleep disorders (including disturbances of circadian rhythm, dyssomnia, insomnia, sleep apnea and narcolepsy), withdrawal from abuse of drugs (such as of cocaine, ethanol, nicotine, benzodiazepines, alcohol, caffeine, phencyclidine and phencyclidine-like compounds, opiates such as cannabis, heroin, morphine, sedative hypnotic, amphetamine or amphetamine-related drugs such as dextroamphetamine, methylamphetamine or a combination thereof), motor disorders such as Parkinson's disease, dementia in Parkinson's disease, neuroleptic-induced Parkinsonism and tardive dyskinesias, as well as other psychiatric disorders, and certain gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome, and tumours such as prostate tumours.

In particular the invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as a therapeutic substance in the treatment of depression and/or anxiety.

Compounds of the invention may be administered in combination with other active substances such as 5HT₃ antagonists, serotonin agonists, NK-1 antagonists, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), noradrenaline re-uptake inhibitors (SNRI), tricyclic antidepressants and/or dopaminergic antidepressants.

Suitable 5HT₃ antagonists which may be used in combination of the compounds of the invention include for example ondansetron, granisetron, metoclopramide.

Suitable serotonin agonists which may be used in combination with the compounds of the invention include sumatriptan, rauwolficine, yohimbine, metoclopramide.

Suitable SSRIs which may be used in combination with the compounds of the invention include fluoxetine, citalopram, fenoxetine, fluvoxamine, paroxetine, indalpine, sertraline, zimeldine.

Suitable SNRIs which may be used in combination with the compounds of the invention include venlafaxine and reboxetine.

Suitable tricyclic antidepressants which may be used in combination with a compound of the invention include imipramine, amitriptyline, chlorimipramine and nortriptyline.

Suitable dopaminergic antidepressants which may be used in combination with a compound of the invention include bupropion and amineptine.

It will be appreciated that the compounds of the combination or composition may be administered simultaneously (either in the same or different pharmaceutical formulations), separately or sequentially.

The invention further provides a method of treatment of the above disorders in mammals including humans, which comprises administering to the sufferer a therapeutically safe and effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, the invention provides for the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the treatment of the above disorders.

In order to use the compounds of formula (I) in therapy, they will normally be formulated into a pharmaceutical composition in accordance with standard pharmaceutical practice. The present invention also provides a pharmaceutical composition, which comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

In a further aspect, the present invention provides a process for preparing a pharmaceutical composition, the process comprising mixing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

A pharmaceutical composition of the invention, which may be prepared by admixture, suitably at ambient temperature and atmospheric pressure, is usually adapted for oral, parenteral or rectal administration and, as such, may be in the form of tablets, capsules, oral liquid preparations, powders, granules, lozenges, reconstitutable powders, injectable or infusible solutions or suspensions or suppositories. Orally administrable compositions are generally preferred.

Tablets and capsules for oral administration may be in unit dose form, and may contain conventional excipients, such as binding agents (e.g. pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g. lactose, microcrystalline cellulose or calcium hydrogen phosphate); tableting lubricants (e.g. magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g. potato starch or sodium starch glycolate); and acceptable wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate). The

tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice.

Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspension, solutions, emulsions, syrups or elixirs, or may be in the form of a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents (e.g. sorbitol syrup, cellulose derivatives or hydrogenated edible fats), emulsifying agents (e.g. lecithin or acacia), non-aqueous vehicles (which may include edible oils e.g. almond oil, oily esters, ethyl alcohol or fractionated vegetable oils), preservatives (e.g. methyl or propyl-p-hydroxybenzoates or sorbic acid), and, if desired, conventional flavourings or colorants, buffer salts and sweetening agents as appropriate. Preparations for oral administration may be suitably formulated to give controlled release of the active compound.

For parenteral administration, fluid unit dosage forms are prepared utilising a compound of the invention or pharmaceutically acceptable salt thereof and a sterile vehicle. Formulations for injection may be presented in unit dosage form e.g. in ampoules or in multi-dose, utilising a compound of the invention or pharmaceutically acceptable salt thereof and a sterile vehicle, optionally with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilising and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile pyrogen-free water, before use. The compound, depending on the vehicle and concentration used, can be either suspended or dissolved in the vehicle. In preparing solutions, the compound can be dissolved for injection and filter sterilised before filling into a suitable vial or ampoule and sealing. Advantageously, adjuvants such as a local anaesthetic, preservatives and buffering agents are dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner, except that the compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved, and sterilisation cannot be accomplished by filtration. The compound can be sterilised by exposure to ethylene oxide before suspension in a sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound.

Lotions may be formulated with an aqueous or oily base and will in general also contain one or more emulsifying agents, stabilising agents, dispersing agents, suspending agents, thickening agents, or colouring agents. Drops may be formulated with an aqueous or non-aqueous base also comprising one or more dispersing agents, stabilising agents, solubilising agents or suspending agents. They may also contain a preservative.

The compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g. containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

The compounds of the invention may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds of the invention may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

For intranasal administration, the compounds of the invention may be formulated as solutions for administration via a suitable metered or unitary dose device or alternatively as a powder mix with a suitable carrier for administration using a suitable delivery device. Thus compounds of formula (I) may be formulated for oral, buccal, parenteral, topical (including ophthalmic and nasal), depot or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation (either through the mouth or nose).

The compounds of the invention may be formulated for topical administration in the form of ointments, creams, gels, lotions, pessaries, aerosols or drops (e.g. eye, ear or nose drops). Ointments and creams may, for example, be formulated with an aqueous or oily base with the addition of suitable thickening and/or gelling agents. Ointments for administration to the eye may be manufactured in a sterile manner using sterilised components.

The composition may contain from 0.1% to 99% by weight, preferably from 10 to 80% by weight, of the active material, depending on the method of administration. The dose of the compound used in the treatment of the aforementioned disorders will vary in the usual way with the seriousness of the disorders, the weight of the sufferer, and other similar factors. However, as a general guide suitable unit doses may be 0.05 to 1000 mg, more suitably 1.0 to 200 mg, and such unit doses may be administered more than once a day, for example two or three times a day. Such therapy may extend for a number of weeks or months.

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

The following Preparations and Examples illustrate the compounds of the present invention and preparation thereof.

Description 1**2-Methyl-5-quinolinyli trifluoromethanesulfonate (D1)**

A solution of 2-methyl-quinolin-5-ol (2.5 g; 1 eq) in dichloromethane (25 mL) and pyridine (6.4 mL; 5 eq) was cooled to 0°C and trifluoromethanesulfonic anhydride (4.2 mL; 1.6 eq) was added dropwise over 10 minutes. The reaction mixture was stirred under an inert atmosphere at r.t. for 1 h, then poured into water (20 mL) and extracted into ethyl acetate (3x15 mL). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography, eluting with ethyl acetate/cyclohexane (4/6) affording the title compound in 92% yield (4.2 g).

MS; (ES) m/z: 292.3 [MH]⁺. C₁₁H₉F₃NO₃S requires 291.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 8.05 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.64 (t, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 2.48 (s, 3 H).

Description 2**1,1-Dimethylethyl 4-(2-methyl-5-quinolinyli)-1-piperazinecarboxylate (D2)**

tert-Butyl 1-piperazine carboxylate (1.6 g; 1.2 eq), cesium carbonate (1.7 g; 1.5 eq), palladium acetate (0.33 g; 0.14 eq) and 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0.97 mg; 0.15 eq) were added to a solution of 2-methyl-5-quinolinyli trifluoromethanesulfonate (D1) in toluene (20 mL) under an inert atmosphere. The reaction mixture was stirred at reflux under nitrogen for 8 hours. The reaction was quenched at room temperature using a saturated aqueous solution of ammonium chloride (15 mL) and extracted into ethyl acetate (3x20 mL). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography, eluting with ethyl acetate/cyclohexane (3/7) affording the title compound in 62% yield (1.4 g).

MS; (ES) m/z: 328.4 [MH]⁺. C₁₉H₂₅N₃O₂ requires 327.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.40 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.61 (t, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 3.69 (bs, 4 H), 3.03 (bs, 4 H), 2.74 (s, 3 H), 1.51 (s, 9 H).

Description 3**2-Methyl-5-(1-piperazinyli)quinoline (D3)**

1,1-dimethylethyl 4-(2-methyl-5-quinolinyli)-1-piperazinecarboxylate (D2) (1.1 g) in a 25% solution of trifluoroacetic acid in dichloromethane (10 mL) was stirred at r.t. under an inert atmosphere for 3 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and desalted by means of a 20g SCX cartridge affording the title compound in 96% yield (0.74 g).

MS; (ES) m/z: 228.4 [MH]⁺. C₁₄H₁₇N₃ requires 227.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 8.34 (d, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 2.93 (bm, 8 H), 2.62 (s, 3 H).

Description 4**2-(3-Nitrophenyl)ethyl methanesulfonate (D4)**

Methanesulfonyl chloride (0.28 mL) was added dropwise to a stirred solution of 2-(3-nitrophenyl)ethanol (0.5 g; 1 eq) in dichloromethane (3 mL) and triethylamine (0.5 mL; 1.2 eq) at 0°C under an inert atmosphere. The solution was allowed to reach r.t. and stirred for 5 hours. The reaction mixture was diluted with water (3 mL) and extracted into dichloromethane (3x3 mL). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography, eluting with a gradient from dichloromethane to dichloromethane/MaOH (98/2) affording the title compound in 84% yield (0.62 g).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.15 (m, 2 H), 7.53 (m, 2 H), 4.45 (t, 2 H), 3.15 (t, 2H), 2.92 (s, 3 H).

Description 5

2-Methyl-5-{4-[2-(3-nitrophenyl)ethyl]-1-piperaziny}quinoline (D5)

N,N-Diisopropylethylamine (0.8 mL; 5 eq) was added to a solution of 2-methyl-5-(1-piperaziny)quinoline (D3) (0.2 g; 1 eq) and 2-(3-nitrophenyl)ethyl methanesulfonate (D4) (0.22; 1 eq) in dimethylformamide (1.5 mL). The reaction mixture was heated to 100°C for 10 hours. The dark solution was concentrated under reduced pressure, diluted with water (3 mL) and brine (1 mL) and extracted into ethyl acetate (3x3 mL). The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography, eluting with a gradient from dichloromethane to dichloromethane/MaOH (98/2) affording the title compound in 64% yield (0.21 g).

MS; (ES) m/z: 228.4 [MH]⁺. C₂₂H₂₄N₄O₂ requires 376.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.45 (t, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 3.10 (mt, 4 H), 2.95 (bm, 2 H), 2.75 (bm, 6 H), 2.70 (s, 3 H).

Description 6

3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6)

A solution of 2-methyl-5-{4-[2-(3-nitrophenyl)ethyl]-1-piperaziny}quinoline (D5) (0.14 g; 1 eq) in methanol (3 mL) was added dropwise to a suspension of iron powder (0.07 g; 3.2 eq) and ammonium chloride (0.1 g; 5.3 eq) in water (3 mL). The reactants were heated at reflux for 8 hours, adding additional amounts of iron powder (total 0.07g; 3.2 eq) and ammonium chloride (total 0.1g; 5.03 eq) in 3 portions during the reaction. The reaction mixture was filtered using a Millipore filter. The filtrate was concentrated under reduced pressure, diluted with water (5 mL) and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2 mL), extracted into ethyl acetate (3x5 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure obtaining the title compound in 84% yield (0.11 g).

MS; (ES) m/z: 347.4 [MH]⁺. C₂₂H₂₆N₄ requires 346.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.55 (t, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.08 (m, 2 H), 6.85 (md, 1 H), 6.55 (m, 2 H), 3.65 (bs, 2 H), 3.15 (t, 4 H), 2.80 (m, 4 H), 2.75 (s, 3 H), 2.70 (m, 4 H).

Description 7***N*-Methyl-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D7)**

Propyl (3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]phenyl)carbamate dihydrochloride (E47) (0.065 mmol) was charged onto an SPE cartridge (SCX) and eluted with a solution of ammonia in MeOH to obtain the corresponding free base (0.0618 mmol). This was then dissolved in tetrahydrofuran (1 ml) and treated with LiAlH_4 (3 equiv.). The resulting reaction mixture was warmed to 70 °C and stirred for 3 h. Then, the reaction mixture was poured into NH_4Cl aq. at 0 °C. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (20 ml). The organic phases were washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude was purified on SPE cartridge (Silica) using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2) as eluent to give the title compound in 43% yield.

MS: (ES/+) m/z : 361 [MH^+]. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4$ required 360.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.35 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.15-7.00 (2H, m), 6.55 (1H, d), 6.50-6.40 (2H, m), 3.15 (4H, m), 2.85-2.65 (8H, m), 2.80 (3H, s), 2.70 (3H, s).

Description 8**1-(3-Aminophenyl)-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethanol (D8)**

Sodium carbonate (1.5 eq) and 2-bromo-1-(3-nitrophenyl)ethanone (1.5 eq) were added to a stirred solution of 2-methyl-5-(1-piperaziny)quinoline (D3) (1 eq) in tetrahydrofuran at room temperature under an inert atmosphere, and the reaction was left under stirring for 1h. The solution was then diluted with MeOH, NaBH_4 (2 eq) was added and the reaction was left under stirring for 1h. The solvent was removed under reduced pressure.

The crude material was purified on SPE cartridge (SCX) using as eluant a gradient from MeOH to $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) and then 2M NH_3 in MeOH affording an intermediate which was reduced following a similar procedure to D6 to give the title compound in 55% yield.

MS: (ES/+) m/z : 363 [MH^+]. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}$ required 362.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.35 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.25 (1H, d), 7.10 (1H, t), 7.05 (1H, d), 6.80-6.70 (2H, m), 6.60 (1H, dd), 4.70 (1H, dd), 3.65 (2H, bs), 3.15 (4H, bs), 3.00 (2H, bm), 2.80-2.50 (7H, m).

General procedure for the preparation of amides, ureas and carbamates starting from arylbromides: Method A

K_2CO_3 (1.5eq), an amide, urea or carbamate (2 eq), CuI (0.1 eq) and *N,N*-dimethyl-1,2-ethanediamine (0.11 eq) were added to a stirred solution of an arylbromide (1 eq) in dioxane at room temperature under an inert atmosphere, and the reaction was heated at 90-100 °C for 1-5 hrs. The mixture was then added to a saturated aqueous solution of NH_4Cl , and extracted with dichloromethane. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified on SPE cartridge (Silica) using as eluant Cyclohexane/ethyl acetate 8:2, affording the final compound (yields ranged from 18 to 99%).

Description 9**1-(3-Acetylphenyl)-2-pyrrolidinone (D9)**

The title compound was prepared in 98% yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 1-(3-bromophenyl)ethanone and 2-pyrrolidinone.

MS: (ES) m/z : 204 [MH^+]. $C_{12}H_{13}NO_2$ requires 203.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.15 (bs, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 3.95 (t, 2H), 2.65(m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.2 (m, 2H).

Description 10**1-(3-Acetylphenyl)-2-azetidinone (D10)**

The title compound was prepared in 97% yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 1-(3-bromophenyl)ethanone and 2-azetidinone.

MS: (ES) m/z : 190 [MH^+]. $C_{11}H_{11}NO_2$ requires 189.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.8 (d, 1H); 7.55(dd, 1H); 7.45(dd, 1H); 7.2 (t, 1H); 3.5 (t, 2H), 3.0 (t, 2H), 2.45 (s, 3H)

Description 11**3-(3-Acetylphenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (D11)**

The title compound was prepared in quantitative yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 1-(3-bromophenyl)ethanone and 1,3-oxazolidin-2-one.

MS: (ES) m/z : 208 [MH^+]. $C_{11}H_{11}NO_3$ requires 205.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.95 (m, 2H), 7.7 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 4.5 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 2.6 (s, 3H)

Description 12**1-(3-Acetylphenyl)-2-imidazolidinone (D12)**

The title compound was prepared in 18% yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 1-(3-bromophenyl)ethanone and 2-imidazolidinone.

MS: (ES) m/z : 205 [MH^+]. $C_{11}H_{12}N_2O_2$ requires 204.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.8 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 5.0 (bs, 1H), 3.8 (t, 2H), 3.4 (t, 2H), 2.45 (s, 3H).

Description 13**2-(3-Bromophenyl)ethyl methanesulfonate (D13)**

The title compound was prepared in 77% yield using a similar procedure to description D4 starting from 2-(3-bromophenyl)ethanol.

MS: (ES/+) m/z : 278 and 280 [MH^+]. $C_9H_9BrO_3S$ requires 277 and 279.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.40(2H, m), 7.5 (2H, m), 4.40 (2H, t), 3.00 (2H, t), 2.85 (3H, s).

Description 14

5-[4-[2-(3-Bromophenyl)ethyl]-1-piperazinyl]-2-methylquinoline (D14)

The title compound was prepared in 58% yield using a similar procedure to description D5 starting from 2-methyl-5-(1-piperazinyl)quinoline (D3) and 2-(3-bromophenyl)ethyl methanesulfonate (D13).

MS: (ES⁺): m/z: 412 and 410 [MH⁺]. C₂₂H₁₄BrN₃ requires 409 and 411.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.29 (1H, d), 7.54 (2H, m), 7.35 (1H, br m), 7.34 (1H, d), 7.23 (2H, m), 7.08 (1H, dd), 2.98 (4H, br s), 2.76 (2H, br t), 2.68 (5H, br s), 2.59 (2H, br m), 2.58 (3H, s).

Description 15

2-(3-Nitrophenyl)ethyl 4-nitrobenzenesulfonate (D15)

The title compound was prepared in 68% yield using a similar procedure to description D4 starting from 2-(3-nitro-phenyl)ethanol and 4-nitrobenzenesulfonyl chloride.

MS: (ES) m/z: 351 [MH⁺]. C₁₄H₁₂N₂O₇S requires 352.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.3 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.0-7.9 (m, 3H), 7.5 (m, 2H), 4.4 (t, 2H), 3.1 (t, 2H).

Description 16

7-Chloro-2-methyl-5-(1-piperazinyl)quinoline (D16)

The title compound was prepared from 7-chloro-5-hydroxy-2-methylquinoline (WO/0234754) using similar procedures to descriptions D1, D2 and D3.

MS: (ES) m/z: 262.1 [MH⁺]. C₁₄H₁₀ClN₃ requires 261.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 8.38 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 3.32 (m, 4 H), 2.83 (m, 4 H), 2.62 (s, 3 H).

Description 17

7-Chloro-2-methyl-5-[4-[2-(3-nitrophenyl)ethyl]-1-piperazinyl]quinoline (D17)

The title compound was prepared in 92% yield using a similar procedure to description D5 starting from 7-chloro-2-methyl-5-(1-piperazinyl)quinoline (D16) and 2-(3-Nitrophenyl)ethyl 4-nitrobenzenesulfonate (D15).

MS: (ES) m/z: 411 [MH⁺]. C₂₂H₂₂ClN₄O₂ requires 410.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.3 (d, 1H), 8.2 (bd, 1H), 8.05 (bd, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.1 (bm, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.8-2.6 (bm, 6H), 2.6 (s, 3H)

Description 18

3-[2-[4-(7-Chloro-2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl]aniline (D18)

The title compound was prepared in 92% yield using a similar procedure to description D6 starting from 7-Chloro-2-methyl-5-{4-[2-(3-nitrophenyl)ethyl]-1-piperaziny]quinoline (D17).

MS: (ES) m/z 381 $[MH]^+$. $C_{22}H_{25}ClN_4$ requires 380.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.25 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.5 (m, 2H), 3.6 (bs, 2H), 2.8-2.5 (m, 12H), 2.65 (s, 3H)

Description 19

[3-(1H-Pyrazol-1-yl)phenyl]acetic acid (D19)

Pyrazole (1.2 eq), Ca_2CO_3 (2.5 eq), CuI (0.5 eq), *trans*-1,2-cyclohexanediamine (0.6 eq) and dodecane (1 eq), were added to a stirred solution of 3-bromophenylacetic acid (1 eq) in dioxane at room temperature under an inert atmosphere. The mixture was irradiated in a microwave reactor (PersonalChemistry Emrys™ Optimiser, 300W, 160 °C, 20 min), then added to a 1N aqueous solution of NaOH, and extracted with Et_2O . The aqueous phase was acidified to pH=3 with HCl 2N, then extracted with ethyl acetate; this phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified on SPE cartridge (Silica) eluting with a gradient from Cyclohexane/ethyl acetate 8:2, to Cyclohexane/ethyl acetate 1:1, affording the title compound in 65% yield.

MS: (ES) m/z 203 $[MH]^+$. $C_{11}H_{10}N_2O_2$ requires 202.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.9 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 3.7 (s, 2H)

Examples

General procedure for the preparation of amides starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6): Method B

Triethylamine or diisopropylethylamine (1.7eq) and then an acyl chloride (1.5 eq) were added dropwise to a stirred solution of 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) (1 eq) in dichloromethane at room temperature under an inert atmosphere. The reaction was left under stirring for 16 h. The mixture was then washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl , a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified on SPE cartridge (Silica) using as eluent a gradient from dichloromethane/MeOH 99/1 to dichloromethane/MeOH 98/2 affording the final compound (yields ranged from 30 to 80%).

General procedure for the preparation of amides and their corresponding dihydrochloride salts starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6): Method C

EDC•HCl (1.5 eq) and HOBt (1.5eq) were added sequentially to a stirred solution of a carboxylic acid (1.5 eq) in dichloromethane/dimethylformamide (1/1) at room temperature. The reaction mixture was left under stirring for 30 min then 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}aniline (D6) (1eq) dissolved in dichloromethane/dimethylformamide (1/1) was added dropwise. The solution was stirred for 18 h then diluted with dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and brine and then dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated under reduced pressure and the residual solvent was removed by means of an SCX cartridge. The crude material was purified on SPE cartridge (Silica) eluting from a gradient from dichloromethane/MeOH 99/1 to dichloromethane/MeOH 98/2 affording the final compound (yields ranged from 20 to 96%).

The free base could be converted into its dihydrochloride salt by dissolving the compound in dichloromethane and adding a 1M ethereal solution of HCl (2.1 eq) dropwise. A yellow solid precipitated and the suspension was stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure affording a crude material which was triturated with Et₂O. The final compound was then recovered by filtration (yield quantitative).

Example 1

N-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)acetamide (E1)

The title compound was prepared in 52% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}aniline (D6) and acetyl chloride.

MS: (ES) *m/z*: 388 [MH]⁺. C₂₄H₂₈N₄O requires 388.

¹H-NMR (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 9.84 (s, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 7.58 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.19 (t, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 3.03 (bm, 4 H), 2.73 (bm, 6 H), 2.62 (s+bm, 5 H), 2.02 (s, 3 H).

Example 2

N-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)propanamide (E2)

The title compound was prepared in 73% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}aniline (D6) and propanoyl chloride.

MS: (ES/+) *m/z*: 403 [MH]⁺. C₂₅H₃₀N₄O requires 402.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.12 (br, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (br d, 1H), 3.20 (br m, 4H), 3.00-2.75 (br m, 8H), 2.73 (s, 3H), 2.37 (q, 2H), 1.23 (t, 3H)

Example 3

2-Methyl-*N*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl) propanamide (E3)

The title compound was prepared in 81% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 2-methylpropanoyl chloride.

MS: (ES⁺) m/z: 417 [MH⁺]. C₂₈H₃₂N₄O requires 418.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.13 (br s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.98 (br d, 1H), 3.20 (br m, 4H), 3.00-2.75 (br m, 8H), 2.73 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)

Example 4

3-Methyl-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl) butanamide (E4)

The title compound was prepared in 84% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 3-methylbutanoyl chloride.

MS: (ES⁺) m/z: 431 [MH⁺]. C₂₇H₃₄N₄O requires 430.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 3.20 (br s, 4H), 3.00-2.80 (br m, 8H), 2.70 (s, 3H), 2.20 (m, 3H), 1.00 (d, 6H).

Example 5

2,2-Dimethyl-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl) propanamide (E5)

The title compound was prepared in 86% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 2,2-dimethylpropanoyl chloride.

MS: (ES⁺) m/z: 431 [MH⁺]. C₂₇H₃₄N₄O requires 430.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (t, 2H), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.20 (br s, 4H), 2.85 (br s, 8H), 2.70 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)

Example 6

N-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)benzamide (E6)

The title compound was prepared in 60% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and benzoyl chloride.

MS: (ES⁺) m/z: 451 [MH⁺]. C₂₈H₃₀N₄O requires 450.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.6-7.4 (m, 5H), 7.30 (t, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.18 (br s, 4H), 3.00-2.75 (br m, 8H), 2.72 (s, 3H).

Example 7

N-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-phenyl acetamide (E7)

The title compound was prepared in 64% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and phenylacetyl chloride.

MS: (ES/+) m/z: 465 [MH⁺]. C₂₀H₂₃N₄O requires 464.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.45-7.15 (m, 9H), 7.10-6.95 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.90-2.70 (br s, 8H), 2.70 (s, 3H).

Example 8

3,3-Dimethyl-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)butanamide (E8)

The title compound was prepared in 62% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 3,3-dimethylbutanoyl chloride.

MS: (ES/+) m/z: 445 [MH⁺]. C₂₈H₃₃N₄O requires 444.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 3.10 (t, 4H), 2.90-2.60 (m, 8H), 2.65 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.05 (s, 9H).

Example 9

N-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)cyclohexanecarboxamide (E9)

The title compound was prepared in 30% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and cyclohexanecarbonyl chloride.

MS: (ES/+) m/z: 457 [MH⁺]. C₂₈H₃₃N₄O requires 456.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 3.15 (br s, 4H), 2.95-2.75 (m, 8H), 2.70 (s, 3H), 2.20-1.40 (m, 7H), 1.40-1.10 (m, 4H).

Example 10

5-Methyl-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-3-isoxazolecarboxamide (E10)

The title compound was prepared in 40% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 5-methyl-3-isoxazolecarbonyl chloride.

MS: (ES/+) m/z: 456 [MH⁺]. C₂₇H₂₉N₅O₂ requires 455.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.20-7.10 (t, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.15 (t, 4H), 2.95-2.70 (m, 8H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Example 11

***N*-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-(2-thienyl) acetamide (E11)**

The title compound was prepared in 42% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 2-thienylacetyl chloride.

MS: (ES/+) *m/z*: 471 [MH⁺]. C₂₈H₃₀N₄OS requires 470.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.10-6.90 (m, 5H), 3.90 (s, 2H), 3.15 (br s, 4H), 3.00-2.70 (m, 8H), 2.70 (s, 3H).

Example 12

2-(Methyloxy)-*N*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl) acetamide (E12)

The title compound was prepared in 62% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and (methyloxy)acetyl chloride.

MS: (ES/+) *m/z*: 419 [MH⁺]. C₂₆H₃₀N₄O₂ requires 418.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.10-6.90 (dd, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.10 (t, 4H), 2.90-2.70 (m, 8H), 2.70 (s, 3H).

Example 13

***N*-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-(phenyloxy) acetamide (E13)**

The title compound was prepared in 41% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and (phenyloxy)acetyl chloride.

MS: (ES/+) *m/z*: 481 [MH⁺]. C₃₀H₃₂N₄O₂ requires 480.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.33 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.54 (br s, 1H), 7.46 (br d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.99 (m, 3H), 6.96 (t, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.02 (br m, 4H), 2.80-2.60 (m, 8H), 2.62 (s, 3H).

Example 14

***N*-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)cyclopropane carboxamide (E14)**

The title compound was prepared in 70% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and cyclopropanecarbonyl chloride.

MS: (ES/+) *m/z*: 415 [MH⁺]. C₂₈H₃₀N₄O requires 414.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.30 (br s, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (br d, 1H), 3.10 (t, 4H), 2.90-2.70 (m, 8H), 2.70 (s, 3H), 1.20 (t, 1H), 1.10 (m, 2H), 0.85 (m, 2H).

Example 15***N*-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}phenyl)-2-oxo-4-imidazolidinecarboxamide (E15)**

The title compound was prepared in 51% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}aniline (D6) and 2-oxo-4-imidazolidinecarboxylic acid.

MS: (ES⁺) *m/z*: 459 [MH⁺]. C₂₈H₃₀N₆O₂ requires 458.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.40 (s, 1H), 8.38(d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 5.20 (d, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.10 (br s, 4H), 2.95-2.70 (m, 8H), 2.70 (br s, 3H).

Example 16***N*-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}phenyl)-2-pyrazine carboxamide (E16)**

The title compound was prepared in 89% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}aniline (D6) and 2-pyrazinecarboxylic acid.

MS: (ES⁺) *m/z*: 453 [MH⁺]. C₂₇H₂₈N₆O requires 452.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 9.65 (s, 1H), 9.50 (m, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.95-2.70 (m, 8H), 2.70 (br s, 3H).

Example 17**5-(Methyloxy)-*N*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}phenyl)-1,3-oxazole-2-carboxamide (E17)**

The title compound was prepared in 30% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}aniline (D6) and 5-(methyloxy)-1,3-oxazole-2-carboxylic acid.

MS: (ES⁺) *m/z*: 472 [MH⁺]. C₂₇H₂₈N₄O₃ requires 471.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.58 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.15 (t, 4H), 2.95-2.70 (m, 8H), 2.74 (br s, 3H).

Example 18***N*-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}phenyl)-1,2,3-thiadiazole-4-carboxamide (E18)**

The title compound was prepared in 75% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}aniline (D6) and 1,2,3-thiadiazole-4-carboxylic acid.

MS: (ES/+) m/z : 459 [MH⁺]. C₂₈H₂₈N₆OS requires 458.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.30 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.95-2.70 (m, 8H), 2.70 (s, 3H).

Example 19

2,4-Dimethyl-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (E19)

The title compound was prepared in 68% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 2,4-dimethyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid.

MS: (ES/+) m/z : 486 [MH⁺]. C₂₈H₂₇N₆OS requires 485.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.38 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.35-7.20 (dd, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.10 (m, 2H), 3.15 (t, 4H), 2.95-2.70 (m, 8H), 2.72 (s, 6H), 2.70 (s, 3H).

Example 20

1,5-Dimethyl-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide (E20)

The title compound was prepared in 35% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid.

MS: (ES/+) m/z : 469 [MH⁺]. C₂₈H₂₇N₆O requires 468.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35-7.20 (dd, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.15 (t, 4H), 2.95-2.70 (m, 8H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

Example 21

N-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-2-carboxamide (E21)

The title compound was prepared in 20% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-3-carboxylic acid.

MS: (ES/+) m/z : 509 [MH⁺]. C₂₇H₂₇N₄O₃ requires 508.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.15 (t, 4H), 3.00-2.65 (m, 12H), 2.70 (s, 3H), 2.25 (m, 2 H).

Example 22

2-Fluoro-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl) benzamide dihydrochloride salt (E22)

The title compound was prepared in 98% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]aniline (D6) and 2-fluorobenzoic acid.

MS: (ES/+) m/z : 469 [MH^+]. $C_{28}H_{28}FN_4O$ requires 468.

^1H -NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11.00 (br s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.00-7.72 (m, 4H), 7.65 (t, 1H), 7.58 (q, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.7-3.3 (m, 9H), 3.15 (m, 2H), 2.88 (s, 3H).

Example 23

4-Fluoro-N-(3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]phenyl) benzamide dihydrochloride salt (E23)

The title compound was prepared in 82% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]aniline (D6) and 4-fluorobenzoic acid.

HPLC/MS (ES/+: t_R = 6.45 min; assay 98.2% a/a; m/z : 469 [MH^+]. $C_{28}H_{28}FN_4O$ requires 468.

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11.29 (br s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.47 (br d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.09 (d, 1H), 3.70-3.30 (m, 10H), 3.18 (dd, 2H), 2.93 (br s, 3H).

Example 24

2,4-Difluoro-N-(3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]phenyl) benzamide dihydrochloride salt (E24)

The title compound was prepared in 78% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]aniline (D6) and 2,4-difluorobenzoic acid.

HPLC/MS (ES/+: t_R = 6.51 min; assay >99% a/a; m/z : 487 [MH^+]. $C_{28}H_{26}F_2N_4O$ requires 486.

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11.16 (br s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.70 (br s, 2H), 7.81 (br s, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.70-3.30 (m, 10H), 2.92 (s, 3H).

Example 25

3-Fluoro-N-(3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]phenyl) benzamide dihydrochloride salt (E25)

The title compound was prepared in 91% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]aniline (D6) and 3-fluorobenzoic acid.

HPLC/MS (ES/+: t_R = 6.45 min; assay >99% a/a; m/z : 469 [MH^+]. $C_{28}H_{28}FN_4O$ requires 468.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 11.18 (br s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.87 (br s, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 3.80-3.30 (m, 10H), 3.18 (m, 2H), 2.92 (br s, 3H).

Example 26

2,5-Difluoro-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)benzamide dihydrochloride salt (E26)

The title compound was prepared in 82% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 2,5-difluorobenzoic acid.

HPLC/MS (ES/+): *t*_R = 6.45 min; assay >99% a/a; *m/z*: 487 [MH⁺]. C₂₈H₂₈F₂N₄O requires 486.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 11.20 (br s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 7.96 (br m, 2H), 7.80 (br m, 2H), 7.56-7.40 (m, 5H), 7.36 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.80-3.10 (m, 12H), 2.90 (s, 3H).

Example 27

3,5-Difluoro-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)benzamide dihydrochloride salt (E27)

The title compound was prepared in 74% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 3,5-difluorobenzoic acid.

HPLC/MS (ES/+): *t*_R = 6.66 min; assay 98.8% a/a; *m/z*: 487 [MH⁺]. C₂₈H₂₈F₂N₄O requires 486.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 11.00 (br s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.90 (br s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.70-3.30 (m, 8H), 3.17 (m, 2H), 2.99 (br s, 3H).

Example 28

2,3-Difluoro-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)benzamide dihydrochloride salt (E28)

The title compound was prepared in 86% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 2,3-difluorobenzoic acid.

HPLC/MS (ES/+): *t*_R = 6.41 min, assay >99% a/a; *m/z*: 486 [MH⁺]. C₂₈H₂₈F₂N₄O requires 486.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 11.00 (br s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.70-3.30 (m, 8H), 3.17 (m, 2H), 2.96 (br s, 3H).

Example 29**2,6-Difluoro-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethy]phenyl)benzamide dihydrochloride salt (E29)**

The title compound was prepared in 68% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethy]aniline (D6) and 2,6-difluorobenzoic acid.

HPLC/MS (ES/+): t_R = 6.24 min; assay >99% a/a; m/z: 486 [MH⁺]. C₂₈H₂₈F₂N₄O requires 486.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.90 (br s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.70-3.30 (m, 8H), 3.17 (m, 2H), 2.88 (br s, 3H).

Example 30**3,4-Difluoro-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethy]phenyl)benzamide dihydrochloride salt (E30)**

The title compound was prepared in 92% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethy]aniline (D6) and 3,4-difluorobenzoic acid.

HPLC/MS (ES/+): t_R = 6.66 min; assay >99% a/a; m/z: 486 [MH⁺]. C₂₈H₂₈F₂N₄O requires 486.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 11.04 (br s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.70-3.30 (m, 8H), 3.17 (m, 2H), 2.89 (br s, 3H).

Example 31**3-(Methoxy)-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethy]phenyl)benzamide dihydrochloride salt (E31)**

The title compound was prepared in 83% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethy]aniline (D6) and 3-(methoxy)benzoic acid.

HPLC/MS (ES/+): t_R = 6.39 min; assay >99% a/a; m/z: 481 [MH⁺]. C₃₀H₃₀N₄O₂ requires 480.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 11.88 (br s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 7.91 (br s, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.78 (br s, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.19 (dm, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (d, 2H), 3.70-3.25 (m, 8H), 3.17 (m, 2H), 2.88 (br s, 3H).

Example 32**2-(Methoxy)-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethy]phenyl)benzamide dihydrochloride salt (E32)**

The title compound was prepared in 85% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]aniline (D6) and 2-(methyloxy)benzoic acid.

HPLC/MS (ES/+): t_R = 6.54 min; assay >99% a/a; m/z 481 [MH⁺]. C₃₀H₃₀N₄O₂ requires 480. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 11.13 (br s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.86-7.78 (br s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.47 (br s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (dt, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (d, 2H), 3.70-3.30 (m, 8H), 3.17 (m, 2H), 2.91 (br s, 3H).

Example 33

4-(Methyloxy)-N-(3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]phenyl) benzamide dihydrochloride salt (E33)

The title compound was prepared in 83% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]aniline (D6) and 4-(methyloxy)benzoic acid.

HPLC/MS (ES/+): t_R = 6.21 min; assay >99% a/a; m/z 481 [MH⁺]. C₃₀H₃₀N₄O₂ requires 480. ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 11.09 (br s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.94 (br s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.05 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (br d, 2H), 3.60-3.40 (m, 6H), 3.33 (br t, 2H), 3.14 (dd, 2H), 2.89 (br s, 3H).

Example 34

4-Cyano-N-(3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]phenyl) benzamide dihydrochloride salt (E34)

The title compound was prepared in 85% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]aniline (D6) and 4-cyanobenzoic acid.

HPLC/MS (ES/+): t_R = 6.15 min assay >99% a/a; m/z 481 [MH⁺]. C₃₀H₃₀N₄O₂ requires 480. ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.72 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 7.86 (br s, 3H), 7.75 (br s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.74 (br d, 2H), 3.70-3.40 (m, 6H), 3.28 (br t, 2H), 3.14 (dd, 2H), 2.84 (br s, 3H).

Example 35

3,5-Dimethyl-N-(3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]phenyl)-4-isoxazolecarboxamide (E35)

The title compound was prepared in 56% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]aniline (D6) and 3,5-dimethyl-4-isoxazolecarboxylic acid.

MS: (ES/+) m/z 470 [MH⁺]. C₂₈H₃₁N₅O₂ requires 469.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.38 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.08 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.81 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

Example 36

2-Methyl-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazole-5-carboxamide dihydrochloride salt (E36)

The title compound was prepared in 33% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 2-methyl-4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazole-5-carboxylic acid.

MS: (ES/+) m/z 540 [MH⁺]. C₂₈H₂₈F₃N₆OS requires 539.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.93 (br s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.8-3.2 (m, 10H), 3.12 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

Example 37

2-Methyl-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,3-thiazole-4-carboxamide dihydrochloride salt (E37)

The title compound was prepared in 52% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid.

MS: (ES/+) m/z 472 [MH⁺]. C₂₇H₂₈N₆OS requires 471.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.70 (br s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.39 (br s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.80-3.20 (m, 10H), 3.12 (dd, 2H), 2.83 (br s, 3H), 2.76 (s, 3H).

Example 38

4-Methyl-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,3-thiazole-5-carboxamide dihydrochloride salt

The title compound was prepared in 46% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid.

MS: (ES/+) m/z 472 [MH⁺]. C₂₇H₂₈N₆OS requires 471.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.83 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 7.90 (br s, 2H), 7.80-7.74 (br s-s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.9-3.2 (m, 10H), 3.13 (dd, 2H), 2.87 (br s, 3H), 2.61 (s, 3H).

Example 39

1-Methyl-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide dihydrochloride salt (E39)

The title compound was prepared in 60% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method C) starting from 3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)aniline (D8) and 1-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid.

MS: (ES/+) *m/z* 455 [MH⁺]. C₂₇H₃₀N₆O requires 454.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.96 (br s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.0-7.7 (m, 4H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.74 (d, 2H), 3.51-3.29 (m, 8H), 3.14 (m, 2H), 2.87 (s, 3H).

Example 40

***N*-(3-{1-Hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2,4-dimethyl-1,3-thiazole-5-carboxamide dihydrochloride salt (E40)**

The title compound was prepared in 68% yield according to the general procedure for the preparation of amides (Method C) starting from 1-(3-aminophenyl)-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethanol (D8) and 2,4-dimethyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid.

MS: (ES/+) *m/z* 502 [MH⁺]. C₂₈H₃₁N₆O₂S required 501.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.18 (2 H, br s), 8.85 (1H, br s), 7.89 (3H, s), 7.77 (1H, br s), 7.53 (1H, d), 7.37 (2H, m), 7.18 (1H, d), 6.36 (1H, br s), 5.17 (1H, dd), 3.80-3.20 (10H, m), 2.85 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.53 (3H, s).

Example 41

***N*-(3-{1-Hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxamide dihydrochloride salt (E41)**

The title compound was prepared in 82% yield according to the general procedure for the preparation of amides (Method C) starting from 1-(3-aminophenyl)-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethanol (D8) and 2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid.

MS: (ES/+) *m/z* : 488 [MH⁺]. C₂₇H₂₈N₆O₂S required 487.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.36 (1H, br s), 10.23 (1H, s), 8.86 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 8.08 (1H, br s), 7.95 (2H, br s), 7.82 (1H, br s), 7.75 (1H, dd), 7.44 (1H, br s), 7.41 (1H, t), 7.22 (1H, d), 6.40 (1H, br s), 5.22 (1H, br d), 3.81 (2H, br d), 3.70-3.30 (8H, br m), 2.90 (3H, br s), 2.79 ppm (3H, s).

Example 42

***N*-(3-{1-Hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,5-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide dihydrochloride salt (E42)**

The title compound was prepared in 95% yield according to the general procedure for the preparation of amides (Method C) starting from 1-(3-aminophenyl)-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethanol (D8) and 1,5-dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid.

MS: (ES/+) *m/z* 485 [MH⁺]. C₂₈H₃₂N₆O₂ required 484.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.30 (1H, br s), 9.97 (1H, s), 8.86 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.92 (2H, br s), 7.79 (1H, br s), 7.69 (1H, d), 7.43 (1H, br s), 7.38 (1H, t), 7.17 (1H, d), 6.58 (1H, s), 6.36 (1H, br s), 5.19 (1H, br d), 3.86 (3H, s), 3.80 (2H, br m), 3.70-3.20 (8H, br m), 2.89 (3H, br s), 2.33 ppm (3H, s).

Example 43***N*-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}phenyl)methanesulfonamide (E43)**

Methanesulfonyl chloride (8 μ L; 1.2 eq) was added dropwise to a solution of 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}aniline (D6) (0.03 g; 1 eq) in pyridine (0.5 mL). The reaction was stirred at r.t. overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with water (1 mL) and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (1 mL), extracted into dichloromethane (3x2 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography, eluting with a gradient from dichloromethane to dichloromethane/MeOH (98/2) affording the title compound in 44% yield (0.016 g).

MS; (ES) m/z : 425.4 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ requires 424.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 8.40 (d, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.30 (d, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 6.90 (bt, 2 H), 3.05 (bt, 4 H), 2.85 (s, 3 H), 2.83-2.83 (bm, 8 H), 2.60 (s, 3 H).

Example 44***N*-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}phenyl)-1-propanesulfonamide (E44)**

The title compound was prepared in 62% yield using a similar procedure to example E43 starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}aniline (D6) and propanesulfonyl chloride.

MS; (ES) m/z : 453.4 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ requires 452.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.35 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.60 (t, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.1 (m, 2H), 7.01 (d, 1 H), 3.30 (bm, 6 H), 2.80 (bm, 6 H), 2.60 (s, 3 H), 1.80 (m, 2 H), 1.0 (t, 3 H).

General procedure for the preparation of carbamates and their corresponding dihydrochloride salts starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}aniline (D6): Method D

Diisopropylethylamine (1.5 eq) and a chloroformate (1.2eq) were added sequentially to a stirred solution of 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}aniline (D6) (1 eq) in dichloromethane at 0 °C. The solution was stirred for 1 hr at room temperature, then diluted with dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine and then dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated under reduced pressure. The crude material was purified on SPE cartridge (Silica) eluting with a gradient from dichloromethane/MeOH 99/1 to dichloromethane/MeOH 98/2 affording the final compound (yields ranged from 43 to 78%).

The free base could be converted into its dihydrochloride salt by dissolving the compound in dichloromethane and adding a 1M ethereal solution of HCl (2.1 eq) dropwise. A yellow solid precipitated and the suspension was stirred for 15 min. The solvent was removed

under reduced pressure affording a crude material which was triturated with Et₂O. The final compound was then recovered by filtration (yield quantitative).

Example 45

Methyl (3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)carbamate (E45)

The title compound was prepared in 41% yield according to the general procedure for the preparation of carbamates (Method D) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and methyl chloroformate.

MS: (ES) m/z 405.4 [MH]⁺. C₂₄H₂₈N₄O₂ requires 404.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.33 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.6 (t, 1 H), 7.30 (bs, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.55 (bs, 1 H), 3.8 (s, 3 H), 3.28 (bm, 4 H), 3.28 (t, 2 H), 2.85 (t, 2 H), 2.75 (bm, 4 H), 2.66 (s, 3 H).

Example 46

Ethyl (3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)carbamate dihydrochloride (E46)

The title compound was prepared in 79% yield according to the general procedure for the preparation of carbamates (Method D) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and ethyl chloroformate.

MS: (ES) m/z 419 [MH]⁺. C₂₆H₃₀N₄O₂ requires 418.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 11.00 (bs, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.7-3.3 (m 8H), 3.17 (m, 2H), 2.96 (bs, 3H), 1.33 (t, 3H).

Example 47

Propyl (3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)carbamate dihydrochloride (E47)

The title compound was prepared in 78% yield according to the general procedure for the preparation of carbamates (Method D) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and propyl chloroformate.

MS: (ES) m/z 433 [MH]⁺. C₂₈H₃₂N₄O₂ requires 432.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.88 (bs, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.84 (bs, 1H), 7.89 (bs, 2H), 7.76 (bs, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.27-6.92 (m-d, 3H), 4.02 (t, 2H), 3.8-3.2 (bm, 10 H), 3.07 (dd, 2H), 2.85 (bs, 3H), 1.62 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

Example 48

1-Methylethyl (3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)carbamate dihydrochloride (E48)

The title compound was prepared in 77% yield according to the general procedure for the preparation of carbamates (Method D) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 1-methylethyl chloridocarbonate.

MS: (ES) m/z 433 [MH]⁺. C₂₈H₃₂N₄O₂ requires 432.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.98 (bs, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.86 (bs, 1H), 7.91 (bs, 2H), 7.77 (bs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.75-3.2 (bm, 10H), 3.07 (dd, 2H), 2.87 (bs, 3H), 1.24 (d, 6H).

Example 49

2-Methylpropyl (3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl) carbamate dihydrochloride (E49)

The title compound was prepared in 70% yield according to the general procedure for the preparation of carbamates (Method D) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 2-methylpropyl chloridocarbonate.

MS: (ES) *m/z*: 447 [MH⁺]. C₂₇H₃₄N₄O₂ requires 446.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.94 (bs, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 3.85 (q, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.7-3.25 (m, 8H), 3.07 (m, 2H), 2.88 (bs, 3H), 1.09 (m, 1H), 0.92 (d, 6H).

Example 50

Phenyl (3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)carbamate dihydrochloride (E50)

The title compound was prepared in 59% yield according to the general procedure for the preparation of carbamates (Method D) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and phenyl chloridocarbonate.

MS: (ES) *m/z*: 467 [MH⁺]. C₂₈H₃₀N₄O₂ requires 466.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.95 (bs, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 8H), 7.00 (d, 1H), 3.71 (d, 2H), 3.7-3.3 (m, 8H), 3.09 (m, 2H), 2.86 (bs, 3H).

Example 51

Phenylmethyl (3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)carbamate dihydrochloride (E51)

The title compound was prepared in 43% yield according to the general procedure for the preparation of carbamates (Method D) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and phenylmethyl chloridocarbonate.

MS: (ES) *m/z*: 481 [MH⁺]. C₃₀H₃₂N₄O₂ requires 480.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.8 (bs, 1H), 9.8 (s, 1H), 8.9 (bs, 1H), 7.9 (bs, 2H), 7.76 (bs, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.4-7.2 (m, 8H), 6.95 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.72 (bd, 2H), 3.6-3.2 (m, 8H), 3.09 (m, 2H), 2.86 (bs, 3H).

General procedure for the preparation of ureas or thioureas and their corresponding dihydrochloride salts starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6): Method E

An isocyanate or isothiocyanate (1 eq) was added to a stirred solution of 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) (1 eq) in dichloromethane at room

temperature under an inert atmosphere, and the reaction was left under stirring for 16 h. The solution was then poured into water and extracted with dichloromethane, the organic phase was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified on SPE cartridge (Silica) using a gradient from dichloromethane to dichloromethane/MeOH 95/5 as eluant affording the final compound (yields ranged from 30 to 80%).

The free base could be converted into its dihydrochloride salt by dissolving the compound in Et_2O and MeOH and adding an 1M ethereal solution of HCl (2.1 eq) dropwise. A yellow solid precipitated and the suspension was stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure affording a crude material which was triturated with Et_2O . The final compound was then recovered by filtration (yield quantitative).

General procedure for the preparation of ureas and their corresponding dihydrochloride salts starting from 3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl]aniline(D6): Method F

Triethylamine(8 eq) and solid triphosgene (0.5eq) were added sequentially to a stirred solution of 3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl]aniline (D6)(1eq) in dichloromethane at 0°C under an inert atmosphere. The reaction mixture was left under stirring for 1h then diisopropylethylamine and an amine (1.1 eq) dissolved in CH_3CN were added dropwise. The solution was stirred for 16 h then diluted with dichloromethane, washed with saturated aqueous solutions of NaHCO_3 and brine and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated under reduced pressure and the crude material was purified on SPE cartridge (Silica) eluting with a gradient from dichloromethane to dichloromethane/MeOH 98/2 affording the final compound (yields ranged from 20 to 50%).

The free base could be converted into its dihydrochloride salt by dissolving the compound in Et_2O and MeOH and adding an 1M ethereal solution of HCl (2.1 eq) dropwise. A yellow solid precipitated and the suspension was stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure affording a crude material which was triturated with Et_2O . The final compound was then recovered by filtration (yield quantitative).

Example 52

***N*-(3,5-Difluorophenyl)-*N'*-(3-[2-[4-(2-methylquinolin-5-yl)]piperazin-1-yl]ethyl]phenyl)urea dihydrochloride (E52)**

The title compound was prepared in 40% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl]aniline (D6) and 1,3-difluoro-5-isocyanatobenzene.

MS:(ES⁺) *m/z*: 502 [MH^+] $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ requires 501.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.8 (bs, 1 H), 9.71 (s, 1 H), 9.29 (s, 1H), 8.9(bs, 1 H), 7.94 (bs, 2 H), 7.82 (bs, 1H), 7.53 (s, 1 H), 7.45 (bs, 1 H), 7.31 (d, 2 H), 7.20 (dd, 2H), 6.97 (t, 1 H), 6.80 (tt, 1 H), 3.70 (bd, 2 H), 3.7-3.2 (m, 8 H), 3.13 (dd, 2 H), 2.90 (bs, 3H).

Example 53***N*-(2-Chlorophenyl)-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)urea dihydrochloride (E53)**

The title compound was prepared in 55% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 1-chloro-2-isocyanatobenzene.

MS: (ES/+) *m/z*: 500 [MH⁺] C₂₈H₃₀ClN₆O requires 499.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.89 (bs, 1 H), 9.66(s, 1 H), 8.88 (bs, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 7.90 (bs, 2 H), 7.78 (bs, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.40 (bs, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.27 (m, 3H), 7.02(dt, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 3.71(d, 2 H), 3.6-3.2 (m, 8 H), 3.10 (m, 2 H), 2.88 (bs, 3 H).

Example 54***N*-(3-Chlorophenyl)-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)urea dihydrochloride (E54)**

The title compound was prepared in 52% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 1-chloro-3-isocyanatobenzene.

MS: (ES/+) *m/z*: 500 [MH⁺] C₂₈H₃₀ClN₆O requires 499.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.53 (bs, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 8.15 (s, 1H), 8.81(bs, 1 H), 7.88 (bs, 2 H), 7.76 (t, 1H), 7.74 (bs, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.41 (bs, 1 H), 7.30 (m, 4H), 7.03 (dt, 1 H), 6.96 (bd, 1 H), 3.76 (bd, 2 H), 3.6-3.2 (m, 8 H), 3.11 (dd, 2 H), 2.85 (bs, 3H).

Example 55***N*-(3-Fluorophenyl)-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)urea dihydrochloride (E55)**

The title compound was prepared in 48% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 1-fluoro-3-isocyanatobenzene.

MS: (ES/+) *m/z*: 484 [MH⁺] C₂₈H₃₀FN₆O requires 483.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.7(bs, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 9.24 (s, 1H), 8.75 (bs, 1 H), 7.81 (bs, 2 H), 7.68 (bs, 1H), 7.50 (d+bs, 2 H), 7.44 (bs, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 7.3-7.24 (m, 2 H), 7.09 (d, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.74 (td, 1 H), 3.7-3.2(m, 10 H), 3.07 (m, 2 H), 2.8 (bs, 3 H).

Example 56***N*-(4-Fluorophenyl)-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)urea dihydrochloride (E56)**

The title compound was prepared in 64% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 1-fluoro-4-isocyanatobenzene.

MS: (ES/+) m/z 484[MH^+]. $C_{28}H_{30}FN_6O$ requires 483.

^1H -NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.49(bs, 1 H), 9.40 (s, 1 H), 8.98 (s, 1H), 8.77(bs, 1 H), 7.83 (bs, 2 H), 7.71 (bs, 1H), 7.51(bs, 1 H), 7.45 (dd, 2 H), 7.37 (bs, 1 H), 7.25 (bd, 2 H), 7.10 (t, 2 H), 6.90 (bt, 1 H), 3.8-3.2(m, 10 H), 3.08 (dd, 2 H), 2.81 (bs, 3 H).

Example 57

***N*-(2-Fluorophenyl)-*N'*-(3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)phenyl)urea dihydrochloride (E57)**

The title compound was prepared in 75% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)aniline (D6) and 1-fluoro-2-isocyanatobenzene.

MS: (ES/+) m/z 484[MH^+] $C_{28}H_{30}FN_6O$ requires 483.

^1H -NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.9(bs, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 8.8 (bs, 1H), 8.67 (s, 1 H), 8.11 (t, 1 H), 7.86 (bs, 2H), 7.71 (bs, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.37 (bs, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 3.69 (d, 2 H), 3.5-3.2(m, 8 H), 3.09 (m, 2 H), 2.82 (bs, 3 H).

Example 58

***N*-(4-(Methyloxy)phenyl)-*N'*-(3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)phenyl)urea dihydrochloride (E58)**

The title compound was prepared in 54% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)aniline (D6) and 1-isocyanato-4-(methyloxy)benzene.

MS: (ES/+) m/z 496[MH^+] $C_{30}H_{32}N_6O_2$ requires 495.

^1H -NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.66(bs, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.82 (bs, 1H), 8.80(s, 1 H), 7.88 (bs, 2 H), 7.76 (bs, 1H), 7.50(bs, 1 H), 7.39 (bs, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 6.88 (m, 1 H), 7.34 (d, 2 H), 6.84(d, 2 H), 3.72(m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.6-3.0 (m, 10 H), 2.81 (bs, 3 H).

Example 59

***N*-(3-(Methyloxy)phenyl)-*N'*-(3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)phenyl)urea dihydrochloride (E59)**

The title compound was prepared in 58% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)aniline (D6) and 1-isocyanato-3-(methyloxy)benzene.

MS: (ES/+) m/z 496[MH^+] $C_{30}H_{32}N_6O_2$ requires 495.

^1H -NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.54(bs, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.99 (s, 1H), 8.80(bs, 1 H), 7.91 (t, 1 H), 7.85 (bs, 2 H), 7.73 (bs, 1H), 7.52(bs, 1 H), 7.39 (bs, 1H), 7.25 (m, 2 H), 7.15 (t, 1 H), 6.90(m, 1 H), 3.72(m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.6-3.0 (m, 10 H), 2.81 (bs, 3 H).

Example 60

***N*-(2-(Methyloxy)phenyl)-*N'*-(3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)phenyl)urea dihydrochloride (E60)**

The title compound was prepared in 42% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)aniline (D6) and 1-isocyanato-2-(methyloxy)benzene.

MS (ES/+) *m/z*: 498[MH⁺] C₂₀H₂₃N₅O₂ requires 495.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.77 (bs, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.83 (bs, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.88 (bs, 2 H), 7.75 (bs, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.40 (bs, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 7.0-6.8 (m, 4 H), 3.86 (s, 3 H), 3.72 (d, 2 H), 3.6-3.2 (m, 8 H), 3.08 (m, 2 H), 2.84 (bs, 3 H).

Example 61

***N*-(3-(2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)phenyl)-*N'*-(2-(trifluoromethyl)phenyl)urea dihydrochloride (E61)**

The title compound was prepared in 63% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)aniline (D6) and 1-isocyanato-2-(trifluoromethyl)benzene.

MS (ES/+) *m/z*: 534[MH⁺] C₂₀H₂₀F₃N₅O requires 533.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.83 (bs, 1 H), 9.54(s, 1 H), 8.83 (bs, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 7.88 (bs, 2 H), 7.73 (bs, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.38 (bs, 1 H), 7.25 (m, 3 H), 6.91 (m, 1 H), 3.69 (m, 2 H), 3.6-3.2 (m, 8 H), 3.07 (m, 2 H), 2.83 (bs, 3 H).

Example 62

***N*-(3-(2-[4-(6-Methyl-1-naphthaleny)]-1-piperaziny]ethyl)phenyl)-*N'*-(3-(trifluoromethyl)phenyl)urea dihydrochloride (E62)**

The title compound was prepared in 23% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)aniline (D6) and 1-isocyanato-3-(trifluoromethyl)benzene.

MS: (ES/+) *m/z*: 534[MH⁺] C₂₁H₂₁F₃N₅O requires 533.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.41 (bs, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.81 (bs, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.88 (bs, 2 H), 7.72 (bs, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.6-7.5 (m, 2 H), 7.41 (bs, 1 H), 7.35-7.25 (m, 3 H), 6.97 (d, 1 H), 3.76 (bm, 2 H), 3.7-3.3 (bm, 6 H), 3.27 (bm, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.85 (bs, 3 H).

Example 63

***N*-(3-(2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)phenyl)-*N'*-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea dihydrochloride (E63)**

The title compound was prepared in 45% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)aniline (D6) and 1-isocyanato-4-(trifluoromethyl)benzene.

MS: (ES/+) *m/z*: 534[MH⁺] C₂₀H₂₀F₃N₅O requires 533.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.34 (bs, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 9.12 (s, 1H), 8.71 (bs, 1 H), 7.81 (t, 1 H), 7.83 (m, 5 H), 7.54 (s, 1 H), 7.53 (bs, 1 H), 7.27 (bs, 2 H), 6.93 (bd, 1 H), 3.8-3.1 (bm, 10 H), 3.07 (dd, 2 H), 2.79 (bs, 3 H).

Example 64

***N*-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-*N'*-propylurea dihydrochloride (E64)**

The title compound was prepared in 53% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 1-isocyanatopropene.

MS: (ES/+) *m/z* 432[MH⁺] C₂₈H₃₃N₅O requires 431.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.5 (bs, 1 H), 8.75 (bs, 1 H), 8.54 (s, 1H), 7.83 (bs, 2 H), 7.7 (bs, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.38 (bs, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 6.81 (d, 1 H), 6.23 (bt, 1 H), 3.7-3.25 (bd, bt, 4 H), 3.6-3.3 (m, 4 H), 3.4-3.02 (m, m, 6 H), 2.81 (bs, 3 H), 1.41 (m, 2 H), 0.85 (t, 3 H).

Example 65

***N*-(1,1-Dimethylethyl)-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)urea dihydrochloride (E65)**

The title compound was prepared in 79% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 2-isocyanato-2-methylpropane.

MS: (ES/+) *m/z* 446[MH⁺] C₂₇H₃₅N₅O requires 445.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.48 (bs, 1 H), 8.75 (bs, 1 H), 8.37 (s, 1H), 7.83 (bs, 2 H), 7.7 (bs, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.38 (bs, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 3.71-3.24 (bd, bt, 4 H), 3.6-3.3 (m, 4 H), 3.40 (m, 2 H), 3.02 (m, 2 H), 2.81 (bs, 3 H), 1.27 (s, 9 H).

Example 66

***N*-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-*N'*-(phenylmethyl)urea dihydrochloride (E66)**

The title compound was prepared in 68% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and (isocyanatomethyl)benzene.

MS: (ES/+) *m/z* 480 [MH⁺] C₃₀H₃₃N₅O requires 479.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.74 (bs, 1 H), 8.84(bs, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.88 (bs, 2 H), 7.75 (bs, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.40 (bs, 1 H), 7.32 (m, 4 H), 7.20 (m, 3 H), 6.80 (m, 1 H), 6.77 (t, 1 H), 4.28(d, 2 H), 3.70 (d, 2 H), 3.71(d, 2 H), 3.6-3.2 (m, 8 H), 3.04 (m, 2 H), 2.85 (bs, 3 H).

Example 67

***N*-Methyl-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-*N'*-phenylurea dihydrochloride (E67)**

The title compound was prepared in 47% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method F) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and *N*-methylaniline.

MS: (ES/+) *m/z*: 480 [MH⁺]. C₂₀H₂₃N₅O requires 478.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.9 (bs, 1 H), 8.85(bs, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.9 (bs, 2 H), 7.75 (bs, 1 H), 7.44-7.38(m, 4 H), 7.32-7.25 (m, 3 H), 7.24 (d, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 6.88(d, 1 H), 3.69 (bd, 2 H), 3.6-3.2(m, 8 H), 3.26 (s, 3 H), 3.05(m, 2 H), 2.85 (bs, 3 H).

Example 68

***N*-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-*N'*-phenylurea dihydrochloride (E68)**

The title compound was prepared in 73% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and isocyanatobenzene.

MS: (ES/+) *m/z*: 466 [MH⁺] C₂₀H₂₁N₅O requires 465.

¹H-NMR (500MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.4 (bs, 1 H), 8.95(bd, 2 H), 8.75 (bs, 1 H), 7.83 (bs, 2 H), 7.7 (bs, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.45 (dd, 2 H), 7.38 (bs, 1 H), 7.27 (m, 4 H), 6.98(m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 3.73 (bd, 2 H), 3.6-3.3(m, 6 H), 3.24 (t, 2 H), 3.08 (dd, 2 H), 2.81 (bs, 3 H).

Example 69

***N*-cyclohexyl-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)urea dihydrochloride (E69)**

The title compound was prepared in 64% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and isocyanatocyclohexane.

MS: (ES/+) *m/z*: 472 [MH⁺] C₂₂H₂₇N₅O requires 471.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 8.84 (bs, 1 H), 8.5 (bd, 1 H), 7.9 (bs, 2 H), 7.78 (bs, 1 H), 7.4 (bs, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 6.8 (d, 1 H), 6.2 (bd, 1 H), 3.7-3.2 (m, 11 H), 3.03 (dd, 2 H), 2.85 (bs, 3 H), 1.8 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.5 (m, 1 H), 1.25 (m, 3 H), 1.15 (m, 2 H).

Example 70

***N*-Ethyl-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)thiourea dihydrochloride (E70)**

The title compound was prepared in 74% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and isothiocyanatoethane.

MS:(ES/+) *m/z*: 434 [MH⁺] C₂₂H₂₁N₅S requires 433.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 11.11 (bs, 1 H), 9.73 (bs, 1 H), 8.93 (bs, 1 H), 7.99 (m, 3 H), 7.82 (bd, 1 H), 7.44 (s, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.03 (dd, 1 H), 3.8-3.2 (m, 12 H), 3.1(m, 2 H), 2.9 (bs, 3 H), 1.10 (t, 3 H).

Example 71

***N*-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-*N'*-[2-(2-thienyl)ethyl]urea dihydrochloride (E71)**

The title compound was prepared in 48% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 2-(2-isocyanatoethyl)thiophene.

MS: (ES/+) *m/z*: 500 [MH⁺] C₂₉H₃₃N₅OS requires 499.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.48 (bs, 1 H), 8.75 (bs, 1 H), 8.64(s, 1 H), 7.83 (m, 3 H), 7.68 (bs, 1 H), 7.48 (bs, 1 H), 7.38 (bs, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 7.15 (dt, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 6.82 (dt, 1 H), 6.3 (t, 1 H), 3.71 (bd, 2 H), 3.6-3.2 (m, 12 H), 3.02(m, 2 H), 2.95 (bs, 2 H), 2.81 (bs, 3 H).

Example 72

***N*-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-*N'*-phenylthiourea dihydrochloride (E72)**

The title compound was prepared in 58% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and isothiocyanatobenzene.

MS: (ES/+) *m/z*: 482[MH⁺] C₂₈H₃₁N₅S requires 481.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.55 (bs, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 8.75 (bs, 1 H), 7.83 (bs, 2 H), 7.68 (bs, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.49 (d, 2 H), 7.4-7.3 (m, 2 H), 7.35 (bs, 1 H), 7.31 (t, 2 H), 7.10 (t, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 3.71 (d, 2 H), 3.5-3.2 (m, 8 H), 3.09 (m, 2 H), 2.80 (bs, 3 H).

Example 73

***N*-Cyclopentyl-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)urea dihydrochloride (E73)**

The title compound was prepared in 96% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and isocyanatocyclopentane.

MS (ES/+) *m/z*: 458 [MH⁺] C₂₈H₃₅N₅O requires 457.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.94 (bs, 1 H), 8.89 (bs, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.93 (bs, 2 H), 7.80 (bd, 1 H), 7.43 (bs, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 6.81 (m, 1 H), 6.35 (bd, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.8-3.2 (bm, 10 H), 3.04 (dd, 2 H), 2.88 (bs, 3 H), 1.80 (m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.51 (m, 2 H), 1.34 (m, 2 H).

Example 74

***N*-(1-Methylpropyl)-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)urea dihydrochloride (E74)**

The title compound was prepared in 60% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 2-isocyanatobutane.

MS: (ES⁺) *m/z*: 446 [MH⁺] C₂₇H₃₈N₆O requires 445.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 11.07 (bs, 1 H), 8.91 (bs, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.95 (bm, 2 H), 7.81 (bd, 1 H), 7.43 (bs, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 6.80 (m, 1 H), 6.17 (bd, 1 H), 3.8-3.2 (bm, 11 H), 3.06 (dd, 1 H), 2.89 (bs, 3 H), 1.39 (q, 1 H), 1.04 (d, 3 H), 0.85 (t, 3 H).

Example 75

***N*-Ethyl-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)urea dihydrochloride (E75)**

The title compound was prepared in 95% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and isocyanatoethane.

MS: (ES⁺) *m/z*: 418 [MH⁺] C₂₅H₂₇N₆O requires 417.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.89 (bs, 1 H), 8.80 (bs, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 7.92 (bs, 2 H), 7.80 (bs, 1 H), 7.44 (s, 2 H), 7.19 (m, 2 H), 6.81 (m, 1 H), 3.71 (d, 2 H), 3.6-3.2 (m, 10 H), 3.07 (m, 2 H), 2.87 (bs, 3 H), 1.02 (t, 3 H).

Example 76

***N*-(2-Methylphenyl)-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)urea dihydrochloride (E76)**

The title compound was prepared in 80% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 1-isocyanato-2-methylbenzene.

MS: (ES⁺) *m/z*: 480 [MH⁺] C₂₉H₃₃N₆O requires 479.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.65 (bs, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.85 (m, 2 H), 7.79 (d, 1 H), 7.72 (bs, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.37 (bs, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.09 (m, 2 H), 6.88 (m, 2 H), 3.69 (d, 2 H), 3.6-3.2 (m, 8 H), 3.06 (m, 2 H), 2.81 (bs, 3 H), 2.22 (s, 3 H).

Example 77

***N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)urea dihydrochloride (E77)**

The title compound was prepared in 60% yield according to the general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 1-isocyanato-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene.

MS: (ES⁺) *m/z*: 602 [MH⁺] C₃₁H₂₈F₆N₆O requires 601.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.6 (b, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 8.85 (bs, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.9 (bs, 2 H), 7.78 (bs, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.8 (s, 1 H), 7.43 (bs, 1 H),

7.32 (d, 2 H), 6.99 (t, 1 H), 3.76 (bd, 2 H), 3.4-3.7 (bm, 6 H), 3.29 (t, 2 H), 3.13 (dd, 2 H), 2.87 (bs, 3 H).

Example 78

***N*-Methyl-*N*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-*N'*-phenylurea dihydrochloride salt.**

The title compound was prepared in 85% yield according to general procedure for the preparation of ureas (Method E) starting from *N*-methyl-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D7) and isocyanatobenzene.

MS: (ES) *m/z*: 480 [*MH*⁺]. C₂₀H₂₆Cl₂N₆O requires 479.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.90 (1H, bs), 8.80 (1H, bs), 8.18 (1H, s), 7.88 (2H, bs), 7.75 (1H, bs), 7.43 (2H, d), 7.37(1H, d), 7.43 (1H, d), 7.30 (1H, bs), 7.25-7.15 (2H, m), 7.19 (2H, dt), 6.92 (1H, t), 3.69 (4H, br d), 3.60-3.20 (6H, m), 3.28 (3H, s), 3.12 (2H, m), 2.85 (2H, s).

Example 79

1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-3-phenyl-2-imidazolidinone dihydrochloride salt (E79)

The title compound was prepared in 50% yield according to the general procedure for the preparation of ureas from arylbromides (Method A) starting from 5-[4-[2-(3-bromophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (D14) and 1-phenyl-2-imidazolidinone using 3.0 equiv. of CuI and *N,N'*-dimethylethylenediamine.

MS: (ES/+) *m/z*: 492 [*MH*⁺]. C₂₁H₂₉N₅O requires 491.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 11.0 (1H, br s), 8.90 (1H, br s), 7.94 (2H, br s), 7.80 (1H, br s), 7.71 (1H, br s), 7.66 (2H, d), 7.51 (1H, br d), 7.39 (1H, m), 7.09 (1H, m), 7.05 (1H, d), 4.01 (4H, s), 3.80-3.20 (10H, m), 3.17 (2H, dd), 2.90 (2H, br s).

Example 80

1-[4-(Methyloxy)phenyl]-3-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl} phenyl)-2-imidazolidinone dihydrochloride salt (E80)

The title compound was prepared in 16% yield according to the general procedure for the preparation of ureas from arylbromides (Method A) starting from 5-[4-[2-(3-bromophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (D14) and 1-[4-(methyloxy)phenyl]-2-imidazolidinone using 6.0 equiv. of CuI and *N,N'*-dimethylethylenediamine, which were added in two different portions of 3.0 equiv.

MS: (ES/+) *m/z*: 522 [*MH*⁺]. C₂₂H₃₀N₅O₂ requires 521.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.57 (1H, br s), 8.76 (2H, br s), 7.84 (2H, br s), 7.69 (1H, br s), 7.66 (1H, s), 7.52 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.01 (1H, d), 6.94 (2H, d), 3.95 (4H, s), 3.74 (3H, s), 3.72-3.13 (12H, m), 2.82 (3H, br s).

Example 81

1-[2-(Methyloxy)phenyl]-3-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone dihydrochloride salt (E81)

The title compound was prepared in 65% yield according to the general procedure for the preparation of ureas from arylbromides (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-bromophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (D14) and 1-[2-(methyloxy)phenyl]-2-imidazolidinone using 6.0 equiv. of CuI and N,N'-dimethylethylenediamine, which were added in two different portions of 3.0 equiv.

MS: (ES/+) m/z: 522 [MH⁺]. C₂₈H₃₀N₆O₂ requires 521.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.93 (1H, br s), 8.88 (1H, br s), 7.93 (2H, br s), 7.79 (1H, br s), 7.67 (1H, br s), 7.48 (1H, dd), 7.44 (1H, br s), 7.37 (1H, t), 7.32 (2H, m), 7.14 (1H, br d), 7.01 (2H, m), 4.00 (2H, dd), 3.88 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.75 (2H, br d), 3.70-3.20 (8H, m), 3.15 (2H, dd), 2.89 (3H, br s).

Example 82

1-(2-Methylphenyl)-3-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone dihydrochloride salt (E82)

The title compound was prepared in 65% yield according to the general procedure for the preparation of ureas from arylbromides (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-bromophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (D14) and 1-(2-methylphenyl)-2-imidazolidinone using 3.0 equiv. of CuI and N,N'-dimethylethylenediamine.

MS: (ES/+) m/z: 506 [MH⁺]. C₂₈H₃₀N₆O requires 505.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.90 (1H, br s), 8.90 (1H, br s), 7.93 (br s, 2H), 7.80 (1H, br s), 7.67 (1H, s), 7.49 (dd, 1H), 7.44 (1H, br s), 7.40-7.20 (m, 5H), 7.02 (1H, dd), 4.03 (2H, t), 3.88 (2H, t), 3.74 (2H, br d), 3.70-3.20 (8H, m), 3.15 (2H, dd), 2.89 (3H, br s), 2.26 (3H, s).

Example 83

1-(3-Methylphenyl)-3-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone dihydrochloride salt (E83)

The title compound was prepared in 55% yield according to the general procedure for the preparation of ureas from arylbromides (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-bromophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (D14) and 1-(3-methylphenyl)-2-imidazolidinone using 10 mol% of CuI and N,N'-dimethylethylenediamine.

MS: (ES/+) m/z: 506 [MH⁺]. C₂₈H₃₀N₆O requires 505.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.80 (1H, br s), 8.85 (1H, br s), 7.89 (2H, br s), 7.76 (1H, br s), 7.70 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.42 (2H, br m), 7.37 (1H, t), 7.24 (1H, t), 7.02 (1H, d), 6.89 (1H, d), 3.98 (4H, s), 3.74 (2H, br d), 3.60-3.30 (8H, m), 3.14 (2H, dd), 2.86 (3H, br s), 2.32 (3H, s).

Example 84

1-(4-Methylphenyl)-3-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone dihydrochloride salt (E84)

The title compound was prepared in 65% yield according to the general procedure for the preparation of ureas from arylbromides (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-bromophenyl)ethyl]-1-piperazinyl}-2-methylquinoline (D14) and 1-(4-methylphenyl)-2-imidazolidinone using 3.0 equiv. of CuI and N,N'-dimethylethylenediamine.

MS: (ES⁺) m/z: 508 [MH⁺]. C₂₂H₂₈N₆O requires 505.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.94 (1H, br s), 8.90 (1H, br s), 7.94 (2H, br s), 7.80 (1H, br s), 7.71 (1H, br s), 7.53 (2H, d), 7.49 (22H, d), 7.45 (1H, br s), 7.38 (1H, t), 7.19 (2H, d), 7.04 (1H, d), 3.99 (4H, s), 3.75 (2H, br d), 3.70-3.30 (8H, m), 3.16 (2H, dd), 2.90 (3H, br s), 2.00 (3H, s).

General procedure for the synthesis of cyclic ureas and carbamates and their corresponding dihydrochloride salts starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperazinyl]ethyl}aniline (D3): Method G

Diisopropylethylamine (1.5 eq) and a chloroformate or isocyanate (1.2eq) were added sequentially to a stirred solution of 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperazinyl]ethyl}aniline (1 eq) in dichloromethane at 0 °C. The solution was stirred for 1 hr at room temperature, then diluted with dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and brine and then dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated under reduced pressure. The crude material was dissolved in dimethylformamide, cooled to 0 °C, and NaH (1.1 eq) was added portionwise under an inert atmosphere. The mixture was stirred for 2 hrs at room temperature, then the solvent was removed by means of an SCX cartridge. The crude material was purified on SPE cartridge (Silica) eluting with a gradient from dichloromethane/MeOH 99/1 to dichloromethane/MeOH 98/2 affording the final compound (yields ranged from 22 to 87%).

The free base could be converted into its dihydrochloride salt by dissolving the compound in Et₂O and MeOH and adding an 1M ethereal solution of HCl (2.1 eq) dropwise. A yellow solid precipitated and the suspension was stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure affording a crude material which was triturated with Et₂O. The final compound was then recovered by filtration (yield quantitative).

Example 85

1-{3-[2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperazinyl]ethyl}phenyl}-2-imidazolidinone dihydrochloride (E85)

The title compound was prepared in 22% yield according to the general procedure for the synthesis of cyclic ureas and carbamates (Method G) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperazinyl]ethyl}aniline (D3) and 1-chloro-2-isocyanatoethane, via the free base 1-{3-[2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperazinyl]ethyl}phenyl}-2-imidazolidinone.

MS: (ES) m/z: 416 [MH⁺]. C₂₈H₂₈N₆O requires 415.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.80 (bs, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.96 (bs, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.7-3.2 (m, 10H), 3.08 (m, 2H), 2.82 (bs, 3H).

Alternative Preparation of 1-[3-(2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperazinyl)ethyl]phenyl]-2-imidazolidinone

Methyl (3-aminophenyl)acetate hydrochloride

3-Aminophenylacetic acid (1 wt) was suspended in methanol (5 vol) under nitrogen at 20 °C. Chlorotrimethylsilane (1.26 vol) was added over 60 minutes at 20 °C. The reaction mixture was stirred at 20 °C for one hour, then concentrated under reduced pressure to 3 vol. Methyl-*t*-butyl ether (4 vol) was added and the resulting suspension was stirred at room temperature for 18 hours. The solid was collected by filtration, washing with methyl-*t*-butyl ether (4 x 1 vol). The material was dried in oven at 40 °C for 5 hours to give the title compound.

MS: (ES) m/z : 166 [MH^+]. $C_9H_{11}NO_2$ requires 165.

^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 7.40 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.58 (s, 3H).

Methyl [3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)phenyl]acetate

Methyl (3-aminophenyl)acetate hydrochloride was suspended in dichloromethane (7 vol) under nitrogen. Diisopropylethylamine (1.04 vol) was added at 20 °C over 30 minutes, and the reaction mixture was stirred for 30 minutes at 20 °C. 2-Chloroethyl isocyanate (0.44 vol) was added dropwise at 20 °C over 100 minutes. The reaction mixture was stirred at 20 °C for three hours. A saturated solution of ammonium chloride (5 vol) was added dropwise over 10 mins and the resultant mixture was stirred for ten minutes. The organic phase was separated and washed with water (5 vol). Tetrahydrofuran (2 x 3 vol) was added and the mixture was concentrated to 2 vol. Dry tetrahydrofuran (5 vol) was added, and the mixture was concentrated to 2 vol. Dry THF (3 vol) was added, under nitrogen at 20 °C. The reaction mixture was cooled to 0 °C, and potassium *tert*-butoxide (0.56 wt) was added portion-wise in 5 stages, allowing 20 minutes between two subsequent additions. The reaction mixture was stirred at 20 °C for one hour. Hydrochloric acid (0.5N, 2 vol) was added dropwise over 20 minutes. Ethyl acetate (10 vol) was added and the organic phase was separated. The organic layer was washed with aqueous sodium hydrogencarbonate solution (4%, 2 vol) and brine (2 vol), and the organic layer was then evaporated to dryness under vacuum to give the title compound (overall yield: 90%w/w).

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.50-7.45 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.98 (br. s, 1H), 4.85 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.54 (t, 2H).

1-[3-(2-Hydroxyethyl)phenyl]-2-imidazolidinone

Methyl [3-(2-oxo-1-imidazolidinyl)phenyl]acetate was dissolved in dry dichloromethane (10 vol). Lithium borohydride (2M solution in THF, 4.3 vol) was added dropwise over 1 hour at 20 °C. The resulting suspension was stirred at 20 °C for 2.5 hours. Water (2 vol) is added dropwise at 20 °C over 60 minutes. The resulting suspension was concentrated to 2 vol and aqueous ammonium chloride solution (7%, acidity corrected with 10% hydrochloric

acid to pH 3, 3 vol) was added. The suspension was stirred at 20 °C for 2 hours then filtered. The filter-cake was washed thoroughly with aqueous ammonium chloride solution (7%, acidity corrected with 10% hydrochloric acid to pH 3, 2 vol) and water (2 vol) until the filtrate had an acidity of pH 7. The filter-cake was dried at 80 °C to give the title compound (75% th.).

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 7.36-7.27 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 4.58 (br. s, 1H), 3.80 (t, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.64 (t, 2H).

2-[3-(2-Oxo-1-imidazolidinyl)phenyl]ethyl methanesulfonate

1-[3-(2-Hydroxyethyl)phenyl]-2-imidazolidinone was suspended in DMF (4 vol) and heated to 35 °C until a clear solution was obtained. Triethylamine (1 vol) was added dropwise at 30 °C over 15 minutes. The mixture was cooled to 20 °C and methanesulfonyl chloride (0.46 vol) was added 30 mins. The resulting suspension was stirred at 20 °C for 15 minutes. Dichloromethane (10 vol) was added, and the organic layer was washed with brine/water (1:1) (5 vol), and then water (3 x 5 vol). The organic phase was concentrated to 1 vol, and methanol was added (4 vol), if complete dissolution was not obtained, the mixture was heated to 35 °C in order to dissolve the solid. Methyl-*t*-butyl ether (10 vol) was added and the suspension was left to stand for 18 hours at room temperature. The suspension was filtered; the filter-cake was washed with methyl-*t*-butyl ether (2 vol). The solid was dried at 40 °C for 18 hours to give the title compound (70% th.).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.54 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.72 (br. s, 1H), 4.41 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.87 (s, 3H).

Alternatively, 1-[3-(2-hydroxyethyl)phenyl]-2-imidazolidinone was suspended in acetonitrile (5 vol) at room temperature and under nitrogen. Triethylamine (1 vol) was added dropwise over 15 minutes. The mixture was cooled to 0 °C and methanesulfonyl chloride (0.73 vol) was added over 30 minutes. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then diluted with ethyl acetate (10 vol). The mixture was washed with a saturated solution of ammonium chloride (2 x 3 vol), followed by water-brine 1:1 (2 x 3 vol). The organic phase was concentrated to 5 vol, ethyl acetate (5 vol) was added and the solution was evaporated to dryness, yielding the title compound as a cream-coloured solid (yield: 90% th.).

2-Methyl-5-quinolinyl trifluoromethanesulfonate

5-Hydroxy-2-methylquinoline hydrobromide (WO2002034754, Chem. Abstr. 136:355241, 1wt, 1eq) was suspended in ethyl acetate (20 vol) and a saturated solution of sodium hydrogen carbonate (7 vol) was added. The organic layer was washed with a saturated solution of sodium hydrogen carbonate (7 vol) and the two layers were separated. The organic layer was concentrated to 2 vol then ethyl acetate (2 x 3vol) was added and the mixture was concentrated to 2 vol each time. Toluene was added (2 x 10 vol) and the mixture was concentrated to 2 vol each time to give a suspension of 5-hydroxy-2-methylquinoline. Toluene (9 vol) and pyridine (0.68 vol, 1.33eq) were added under

nitrogen at room temperature. The mixture was cooled to 0 °C and triflic anhydride (1.27 vol, 1.2eq) was added dropwise maintaining the temperature at 0 °C, then warming to 25 °C for 3 hours. A saturated aqueous solution of ammonium chloride (7 vol) was added and the mixture was stirred for 10 minutes. The two layers were separated and the organic layer was washed with water (7 vol), a 4% solution of sodium hydrogencarbonate (7 vol), water (7 vol), then concentrated to 3 volumes. Toluene (2 x 7 vol) was added and the mixture concentrated to 3 volumes to give a crude brown solution of the title compound (70% th), which was used without further purification.

1,1-Dimethylethyl 4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinecarboxylate

A solution of 2-methyl-5-quinoliny trifluoromethanesulfonate (1wt, 1eq) in toluene (7 vol) was degassed under reduced pressure then flushed with nitrogen. To the mixture were added N-Boc-piperazine (1.05 eq), milled cesium carbonate (1.5 eq), (+/-)-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP, 0.15 eq) and palladium acetate (0.05eq). The resulting mixture was stirred at 95°C for 16 hours. The solution was cooled and concentrated to approx. 4 vol and 10 vol of cyclohexane were added giving a suspension. The suspension was stirred for 30 minutes and filtered over a pad of Silica Gel (approx 2.5 vol). The filtrate was washed with 10 vol of water and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a brown solid, which was carried through directly to the next stage.

2-Methyl-5-(1-piperaziny)quinoline

To a solution of 1,1-dimethylethyl 4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinecarboxylate in 2-propanol (3 vol) was added dropwise hydrochloric acid (37%, 3 vol). The mixture was stirred at 40 °C for 1.5 hours then concentrated. Water (30 vol) was added and the solution was extracted with ethyl acetate (3 x 20 vol). The aqueous layer was basified with an aqueous sodium carbonate solution then extracted with dichloromethane (5 x 40 vol). The combined organic extracts were dried and evaporated to give the title compound as an off-white solid (80% th, 2 steps).

1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone (E85)
2-[3-(2-Oxo-1-imidazolidiny)phenyl]ethyl methanesulfonate (1.32 wt) and 2-methyl-5-(1-piperaziny)quinoline (1 wt.) were suspended in acetonitrile (5 vol) at room temperature under nitrogen. Diisopropylethylamine (1.53 vol) was added dropwise over 30 minutes, and the mixture was then stirred at 75 °C for 4 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated to 2 vol, and diluted with ethyl acetate (7 vol). The organic layer was washed with saturated aqueous ammonium chloride solution (2 x 3 vol), followed by water (1 x 3 vol). The organic layer was evaporated to dryness, yielding the title compound as a brown foam (70%th).

Sulfate salt of E85: 1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone sulfate

1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone (300mg, 1wt) is suspended in methanol (8.0ml, 20 vol) at room temperature under nitrogen. A solution of sulfuric acid (71mg, 1eq) in methanol is added. The clear solution is seeded and solid crystallization is observed. The slurry is stirred 18 hrs at room temperature. The solid is filtered and dried at room temperature under vacuum to give the desired salt.

1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone may exist as two different physical forms, form 1 or form 2.

1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone, form 1

The free-base was completely dissolved in DCM (10 volumes) at reflux. The mixture was concentrated under vacuum (rotary evaporator) at 40 °C (external temperature), until crystallisation initiated (mixture reduced to 2-3 volumes). The suspension was cooled to 25 °C, then methyl tert-butyl ether (10 volumes) was added with stirring. The suspension was stirred at 25 °C for 18 hours. The precipitate was filtered off, washed with methyl tert-butyl ether (1 vol) and dried at 40 °C for 18 hours to give the title compound; m.p. 170 °C.

1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone, form 2

The free-base was completely dissolved in DCM (10 volumes) at reflux. The solution was cooled to 25 °C, then methyl tert-butyl ether (10 volumes) was added with stirring. The suspension was stirred at 25 °C overnight. The precipitate thus formed was filtered off, washed with methyl tert-butyl ether-DCM (1:1, 2 x 1 volume) and dried at 40 °C for 18 hours to give the title compound; m.p. 164 °C.

Example 86

3-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one dihydrochloride (E86)

The title compound was prepared in 81% yield according to the general procedure for the synthesis of cyclic ureas and carbamates (Method G) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D3) and (2-bromomethyl)carbamic chloride.

MS: (ES) m/z 417 [MH⁺]. C₂₈H₂₈N₄O₂ requires 416.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.99 (bs, 1H), 8.87 (bm, 1H), 7.91 (bm, 2H), 7.79 (bm, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.72-3.3 (m, 10H), 3.15 (m, 2H), 2.87 (bs, 3H).

Example 87

1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone dihydrochloride (E87)

The title compound was prepared in 87% yield according to the general procedure for the synthesis of cyclic ureas and carbamates (Method G) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinolnilyl)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D3) and 1-chloro-3-isocyanatopropane.

MS: (ES) m/z 430 [MH^+]. $C_{28}H_{31}N_5O$ requires 429.

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11.05 (bs, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.70 (bm, 4H), 3.63 (t, 2H), 3.6-3.3 (bm, 8H), 3.24 (t, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.95 (t, 2H).

Example 88

3-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinolnilyl)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)tetrahydro-2H-1,3-oxazin-2-one dihydrochloride (E88)

The title compound was prepared in 75% yield according to the general procedure for the synthesis of cyclic ureas and carbamates (Method G) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinolnilyl)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D3) and (3-chloropropyl)carbamic chloride. MS: (ES) m/z 431 [MH^+]. $C_{28}H_{30}N_4O_2$ requires 430.

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.89 (bs, 1H), 8.84 (bm, 1H), 7.89 (bm, 2H), 7.76 (bm, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.72-3.3 (m, 10H), 3.66 (t, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.85 (bs, 3H), 2.10 (m, 2H).

General procedure for the synthesis of cyclic amide, urea, and carbamate derivatives of 1-(3-aminophenyl)-2-[4-(2-methyl-5-quinolnilyl)-1-piperaziny]ethanol (D8) and their corresponding dihydrochloride salts starting from 1-(3-acetylphenyl)-2-cyclic amides, ureas and carbamates. Method H

$AlCl_3$ (1% w/w) and then bromine (1 eq) was added dropwise to a stirred solution of a 1-(3-acetylphenyl)-2-cyclic amide, urea or carbamate (1 eq) in Et_2O or dichloromethane at 0 °C. The solution was stirred for 1 hr at room temperature, then diluted with dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine and then dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated under reduced pressure. The crude material was dissolved in dimethylformamide and 2-methyl-5-(1-piperaziny)quinoline (D3) (1 eq) and Na_2CO_3 (1.5 eq) were added. The solution was stirred for 2-4 hrs at room temperature. MeOH was then added in equal volume with respect to dimethylformamide, followed by $NaBH_4$ (2 eq) and the solution was stirred for 15 min at room temperature. The solvent was removed by means of an SCX cartridge. The crude material was purified on SPE cartridge (Silica) eluting with a gradient from dichloromethane/MeOH 99/1 to dichloromethane/MeOH 98/2 affording the final compound (yields ranged from 39 to 71%).

The free base could be converted into its dihydrochloride salt by dissolving the compound in Et_2O and MeOH and adding an 1M ethereal solution of HCl (2.1 eq) dropwise. A yellow solid precipitated and the suspension was stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure affording a crude material which was triturated with Et_2O . The final compound was then recovered by filtration (yield quantitative).

Example 89**1-(3-{1-Hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}phenyl)-2-pyrrolidinone dihydrochloride (E89)**

The title compound was prepared in 25% yield according to the general procedure for the synthesis of cyclic amide, urea and carbamate derivatives of 1-(3-aminophenyl)-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethanol (Method H) starting from 1-(3-acetylphenyl)-2-pyrrolidinone (D9) and 2-methyl-5-(1-piperaziny)quinoline (D3).

MS: (ES) m/z: 431 [MH⁺]. C₂₈H₂₈N₄O₂ requires 430.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.2 (bs, 1H), 8.8 (bs, 1H), 7.86 (bs, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.36 (bs, 1H), 5.18 (dd, 1H), 3.83 (t, 2H), 3.76 (bt, 2H), 3.7-3.2 (m, 8H), 2.83 (bs, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.07 (q, 2H).

Example 90**1-(3-{1-Hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}phenyl)-2-azetidinone dihydrochloride (E90)**

The title compound was prepared in 39% yield according to the general procedure for the synthesis of cyclic amide, urea and carbamate derivatives of 1-(3-aminophenyl)-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethanol (Method H) starting from 1-(3-acetylphenyl)-2-azetidinone (D10) and 2-methyl-5-(1-piperaziny)quinoline (D3).

MS: (ES) m/z: 417 [MH⁺]. C₂₆H₂₆N₄O₂ requires 416.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.35 (bs, 1H), 8.84 (bs, 1H), 7.91 (bs, 2H), 7.77 (bs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (t+bs, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.38 (bs, 1H), 5.19 (d, 1H), 3.8-3.2 (m, 12H), 3.09 (t, 2H), 2.86 (bs, 3H).

Example 91**3-(3-{1-Hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one dihydrochloride (E91)**

The title compound was prepared in 34% yield according to the general procedure for the synthesis of cyclic amide, urea and carbamate derivatives of 1-(3-aminophenyl)-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethanol (Method H) starting from 1-(3-acetylphenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (D11) and 2-methyl-5-(1-piperaziny)quinoline (D3).

MS: (ES) m/z: 433 [MH⁺]. C₂₈H₂₈N₄O₃ requires 432.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.3 (bs, 1H), 8.8 (bs, 1H), 7.89 (bs, 2H), 7.76 (bs, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 6.4 (bs, 1H), 5.21 (dd, 1H), 4.45 (t, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.76 (bt, 2H), 3.7-3.2 (m, 8H), 2.85 (bs, 3H).

Example 92**1-(3-{1-Hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethy}phenyl)-2-imidazolidinone dihydrochloride (E92)**

The title compound was prepared in 26% yield according to the general procedure for the syntheses of cyclic amide, urea and carbamate derivatives of 1-(3-aminophenyl)-2-[4-(2-methyl-5-quinolnilyl)-1-piperaziny]ethanol (Method H) starting from 1-(3-acetylphenyl)-2-imidazolidinone (D12) and 2-methyl-5-(1-piperaziny)quinoline (D3).

MS: (ES) m/z : 432 [MH^+]. $C_{28}H_{28}N_6O_2$ requires 431.

^1H -NMR (400 MHz; d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.2 (bs, 1H), 8.8 (bs, 1H), 7.87 (bs, 2H), 7.74 (bs, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.98 (bs, 1H), 6.3 (bs, 1H), 5.14 (dd, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.78 (bt, 2H), 3.7-3.0 (m, 10H), 2.84 (bs, 3H).

Example 93

1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinolnilyl)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2,5-pyrrolidinedione (E93)

Dihydro-2,5-furandione (2 eq) was added to a stirred solution of 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinolnilyl)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6)(1 eq) in toluene/pyridine (3:2) at room temperature under an inert atmosphere. The solution was stirred for 30 min at room temperature, then irradiated in a microwave reactor (PersonalChemistry Emrys™ Optimiser, 300W, 170 °C, 20 min, 4 cycles), diluted with dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and brine and then dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated under reduced pressure. The crude material was purified on SPE cartridge (Silica) eluting with a gradient from dichloromethane/MeOH 98/1 to dichloromethane/MeOH 98/2 affording the final compound in 76% yield.

The free base was converted into its dihydrochloride salt by dissolving the compound in Et_2O and MeOH and adding an 1M ethereal solution of HCl (2.1 eq) dropwise. A yellow solid precipitated and the suspension was stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure affording a crude material which was triturated with Et_2O to give the title compound.

MS: (ES) m/z : 429 [MH^+]. $C_{28}H_{28}N_4O_2$ requires 428.

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11.1 (bs, 1H), 8.91 (bs, 1H), 7.94 (bs, 2H), 7.81 (bs, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.73 (bm, 2H), 3.59 (bm, 2H), 3.48 (bm, 4H), 3.33 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.89 (bs, 3H), 2.80 (bs, 4H).

Example 94

N-(3-{2-[4-(7-Chloro-2-methyl-5-quinolnilyl)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)acetamide dihydrochloride (E94)

The title compound was prepared in 65% yield according to the general procedure for the preparation of the amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(7-Chloro-2-methyl-5-quinolnilyl)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D18) and acetyl chloride.

MS: (ES) m/z : 423 [MH^+]. $C_{24}H_{27}ClN_4O$ requires 422.

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.68 (bs, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 4-3.2 (bm, 10H), 3.07 (dd, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

Example 95***N*-(3-{2-[4-(7-chloro-2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)methanesulfonamide dihydrochloride (E95)**

The title compound was prepared in 65% yield using a similar procedure to example E43 starting from 3-{2-[4-(7-Chloro-2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperazinyl]ethyl}aniline (D18) and methanesulfonyl chloride.

MS: (ES) *m/z*: 459 [M⁺]. C₂₃H₂₇ClN₄O₂S .2HCl requires 458.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.69 (bs, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.7-3.2 (bm, 10H), 3.09 (dd, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

Example 96***N,N'*-Dimethyl-*N'*-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)glycinamide dihydrochloride (E96)**

Diisopropylethylamine (2 eq), NaI (2 eq) and 2-chloro-*N,N*-dimethylacetamide (1.1eq) were added sequentially to a stirred solution of 3-{2-[4-(7-chloro-2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperazinyl]ethyl}aniline (1 eq) in dimethylformamide at room temperature under an inert atmosphere. The solution was stirred for 2 hrs at 60°C, then the solvent was removed by means of an SCX cartridge. The crude material was purified on SPE cartridge (Silica) eluting with a gradient of dichloromethane/MeOH 99/1 to dichloromethane/MeOH 98/2 affording the final compound in 38% yield.

The free base was converted into its dihydrochloride salt by dissolving the compound in Et₂O and MeOH and adding an 1M ethereal solution of HCl (2.1 eq) dropwise. A yellow solid precipitated and the suspension was stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure affording a crude material which was triturated with Et₂O to give the title compound.

MS: (ES) *m/z*: 468 [M⁺]. C₂₈H₃₂ClN₅O requires 465.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ(ppm): 9.19 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.25 (bd, 1H), 7.19 (bd, 1H), 4.37 (bs, 2H), 3.85 (bd, 2H), 3.65 (bm, 4H), 3.60 (dd, 2H), 3.45 (bt, 2H), 3.25 (dd, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

Example 97**2-Methyl-5-(4-[[3-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]acetyl]-1-piperazinyl)quinoline (E97)**

EDC·HCl (1.5 eq), HOBt (2 eq) and 2-methyl-5-(1-piperazinyl)quinoline (D3)(1 eq) were added sequentially to a stirred solution of [3-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]acetic acid (D19)(1.1 eq) in dimethylformamide at room temperature under an inert atmosphere. The solvent was removed by means of an SCX cartridge. The crude material was purified on SPE cartridge (Silica) eluting with a gradient from dichloromethane/MeOH 99/1 to dichloromethane/MeOH 98/2 affording the title compound in 74% yield.

MS: (ES) *m/z*: 412 [M⁺]. C₂₈H₂₈N₆O requires 411.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.36 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.0-3.7 (m, 4H), 3.1-2.9 (m, 4H), 2.72 (s, 3H).

Example 98

2-Methyl-5-(4-[2-[3-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]ethyl]-1-piperazinyl)quinoline (E98)

A 1M tetrahydrofuran solution of borane-tetrahydrofuran complex (3 eq) was added to a stirred solution of 2-methyl-5-(4-[3-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]acetyl)-1-piperazinylquinoline (E97)(1 eq) in tetrahydrofuran at room temperature under an inert atmosphere. The solution was heated to 60 °C for 3 hrs. An aqueous 3N solution of HCl was added and the solution was stirred at room temperature for 12 hrs. The solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified by SCX cartridge affording the title compound in 52% yield.

MS: (ES) m/z: 398 [MH⁺]. C₂₈H₂₇N₅ requires 397.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.45 (t, 1H), 3.20 (m, 4H), 3.0-2.7 (m, 8), 2.70 (s, 3H).

Example 99

N-(3-[2-[4-(6-Fluoro-2-methyl-5-quinolynyl)-1-piperazinyl]ethyl]phenyl)acetamide (E99)

1,1-dimethylethyl 4-(6-fluoro-2-methyl-5-quinolynyl)-1-piperazinecarboxylate

A mixture of 5-bromo-6-fluoro-2-methylquinoline (Chem. Pharm. Bull., 1989, 37(8), 2103-8, 0.285 g), 1,1-dimethylethyl 1-piperazinecarboxylate (0.285 g, 1.2 equiv.), Pd(OA)₂ (15 mol%, 0.04 g), bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP, 30 mol%, 0.221 g), cesium carbonate (1.5 equiv. 0.580 g) and toluene (3.5 mL) were stirred at 120°C for 20 h in a sealed tube. The mixture was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. This crude product was purified by flash chromatography [SiO₂; DCM-MeOH (99:1)→(90:10)] to afford the title compound as colourless solid (0.270 g, 65% yield).

MS: (ES/+) m/z: 346 [MH⁺]. C₁₈H₂₄FN₃O₂ requires 345.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.55 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.40-7.2 (m, 2H), 3.5-2.9 (m, 8H), 2.65 (s, 3H), 1.5 (s, 9H).

6-Fluoro-2-methyl-5-(1-piperazinyl)quinoline

A solution of hydrogen chloride in dioxane (4M, 4 mL) was added to a solution of 1,1-dimethylethyl 4-(6-fluoro-2-methyl-5-quinolynyl)-1-piperazinecarboxylate (0.178 g) in dioxane (4 mL) at 0 °C. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 15 h. The mixture was concentrated in vacuo and partitioned between aqueous sodium hydroxide solution and DCM. The combined organic phases were washed with

brine, dried over sodium sulfate and concentrated to afford the title compound (198 mg, 100% yield).

MS: (ES/+) m/z 246 [MH]⁺. C₁₄H₁₆FN₃ requires 245.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.55 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.40-7.2 (m, 2H), 3.5-2.9 (m, 8H), 2.65 (s, 3H).

6-Fluoro-2-methyl-5-{4-[2-(3-nitrophenyl)ethyl]-1-piperazinyl}quinoline

N,N-Diisopropylethylamine (0.15 mL; 3 eq) was added to a solution of 2-methyl-5-(1-piperazinyl)-6-fluoroquinoline (0.075 g; 1 eq) and 2-(3-nitrophenyl)ethyl methanesulfonate (D4) (0.08; 1.1 eq) in dimethylformamide (3.0 mL). The reaction mixture was heated to 100 °C for 10 hours. The dark solution was concentrated under reduced pressure, diluted with water (3 mL) and brine (1 mL) and extracted into ethyl acetate (3x3 mL). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a gradient from dichloromethane to dichloromethane-methanol (98:2) affording the title compound in 42% yield (0.05 g).

MS; (ES) m/z 395.2 [MH]⁺. C₂₂H₂₂FN₄O₂ requires 394.

3-{2-[4-(6-Fluoro-2-methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]ethyl}aniline

A solution of 6-fluoro-2-methyl-5-{4-[2-(3-nitrophenyl)ethyl]-1-piperazinyl}quinoline (0.05 g; 1 eq) in methanol (3 mL) was added dropwise to a suspension of iron powder (0.05 g; 7 eq) and ammonium chloride (0.05 g; 7 eq) in water (3 mL). The reactants were heated at reflux for 8 hours, with additional amounts of iron powder (total 0.05g; 7 eq) and ammonium chloride (0.05g; 7 eq) added in 3 portions during the reaction. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered using a Millipore filter. The filtrate was concentrated under reduced pressure, diluted with water (5 mL) and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2 mL) and extracted into ethyl acetate (3x5 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the title compound in 91% yield (0.04 g).

MS; (ES) m/z 365 [MH]⁺. C₂₂H₂₃N₄ requires 348.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 8.50 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.65 (bs, 1H), 6.60 (m, 2H), 3.3-2.8 (bm, 12H), 3.15 (t, 4H), 2.75 (s, 3H).

N-(3-{2-[4-(6-Fluoro-2-methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)acetamide (E99)

The title compound was prepared in 78% yield according to Method B for the preparation of amides starting from 3-{2-[4-(6-fluoro-2-methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]ethyl}aniline and acetyl chloride.

MS: (ES) m/z 407.5 [MH]⁺. C₂₄H₂₇FN₄O requires 406.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 9.67 (bs, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.17 (bs, 4H), 2.8-2.5 (bm, 8H), 2.64 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

Example 100

N-(3-[2-[4-(8-Fluoro-2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)phenyl)acetamide (E100)

8-Fluoro-2-Methyl-5-quinoliny] trifluoromethanesulfonate

A solution of 8-fluoro-2-methyl-quinolin-5-ol (WO/2002034754) (103 mg, 0.58 mmol) and pyridine (1 mL) in dichloromethane (4 mL) was cooled to 0 °C and trifluoromethanesulfonic anhydride (144 µL) was added. The reaction mixture was stirred under an inert atmosphere at room temperature for 1 h, then poured into water and extracted into ethyl acetate. The organic layers were combined, dried (sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate-cyclohexane (4:6) affording the title compound (134 mg, 74% yield).

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 8.31 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.60 (m, 2H), 2.82 (s, 3H).

4-(8-Fluoro-2-methyl-5-quinolin-5-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

1,1-Dimethylethyl 1-piperazinecarboxylate (98 mg, 0.52 mmol), cesium carbonate (211 mg, 0.65 mmol), palladium acetate (14 mg, 0.06 mmol) and 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (80 mg, 0.13 mmol) were added to a solution of 8-fluoro-2-methyl-5-quinoliny] trifluoromethanesulfonate (134 mg, 0.43 mmol) in toluene (1.5 mL) under an inert atmosphere. The reaction mixture was stirred at reflux for 6 hours. The reaction was then cooled to room temperature and quenched using a saturated aqueous solution of ammonium chloride and extracted into ethyl acetate. The organic layers were combined, dried (sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate-cyclohexane (1:9) affording the title compound (50 mg, 34% yield). MS; (ES) *m/z*: 346 [M⁺]. C₁₈H₁₄FN₃O₂ requires 345.

8-Fluoro-2-Methyl-5-piperazin-1-yl-quinoline

4-(8-Fluoro-2-Methyl-5-quinolin-5-yl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (50 mg, 0.14 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (0.5 mL) and HCl (2.5 mL of a 4N solution in dioxane) was added under stirring. After stirring for 4 hours, the solvent was evaporated to yield a white solid that was dissolved in water, basified with solid sodium hydroxide (pH>10) and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried (sodium sulfate) and then evaporated under reduced pressure to afford the title compound (50 mg, 70% yield).

MS; (ES) *m/z*: 246 [M⁺]. C₁₄H₁₆FN₃ requires 245.

8-Fluoro-2-methyl-5-[4-[2-(3-nitrophenyl)ethyl]-1-piperaziny]quinoline

N,N-Diisopropylethylamine (0.25 mL; 3 eq) was added to a solution of 2-methyl-5-(1-piperazinyl)-8-fluoro quinoline (0.170 g; 1 eq) and 2-(3-nitrophenyl)ethyl methanesulfonate (D4) (0.17 g; 1 eq) in dimethylformamide (4.0 mL). The reaction mixture was heated to 100 °C for 10 hours. The dark solution was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with water (3 mL) and brine (1 mL) and extracted into ethyl acetate (3x3 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a gradient from dichloromethane to dichloromethane-methanol (98:2) affording the title compound in 46% yield (0.126 g).

MS; (ES) m/z : 395.5 $[MH]^+$. $C_{22}H_{23}FN_4O_2$ requires 394.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.38 (d, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.05 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.50 (t, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 6.95 (m, 1 H), 3.15 (m, 4 H), 2.85 (m, 2 H), 2.80-2.70 (m, 7 H), 2.75 (s, 3 H).

3-{2-[4-(8-Fluoro-2-methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]ethyl}aniline

A solution of 8-fluoro-2-methyl-5-{4-[2-(3-nitrophenyl)ethyl]-1-piperazinyl}quinoline (0.128 g; 1 eq) in methanol (4 mL) was added dropwise to a suspension of iron powder (0.125 g; 7 eq) and ammonium chloride (0.119g; 7 eq) in water (4 mL). The reactants were heated at reflux for 8 hours, with additional amounts of iron powder (total 0.125g; 7 eq) and ammonium chloride (0.119g; 7 eq) added in 3 portions during the reaction. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered using a Millipore filter. The filtrate was concentrated under reduced pressure, diluted with water (5 mL) and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2 mL) and extracted into ethyl acetate (3x5 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the title compound in 77% yield (0.090 g).

MS; (ES) m/z : 365.3 $[MH]^+$. $C_{22}H_{25}FN_4$ requires 364.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.36 (d, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.05 (t, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 6.70 (m, 1 H), 6.55 (m, 2 H), 3.70 (bs, 2 H), 3.15 (bm, 4 H), 2.80-2.70 (m, 7 H), 2.75 (s, 3 H).

N-{3-[2-[4-(8-Fluoro-2-methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]ethyl]phenyl}acetamide (E100)

The title compound was prepared in 26% yield according to the general procedure for the preparation of amides (Method B) starting from 3-{2-[4-(8-fluoro-2-methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]ethyl}aniline and acetyl chloride.

MS; (ES) m/z : 407.5 $[MH]^+$. $C_{24}H_{27}FN_4O$ requires 406.

^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.74 (bs, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.69 (bd, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

Example 101

O-Methyl (2-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)thiocarbamate dihydrochloride (E101)

The title compound was prepared in 55% yield according to the general procedure for the preparation of carbamates (Method D) starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and phenyl chlorothionoformate. The crude obtained was hydrolysed with 1N aqueous NaOH in THF/MeOH 4:1 and purified according to the general procedure indicated above.

MS: (ES/+) m/z 421 [MH^+] $C_{28}H_{30}N_4O_2$ requires 420.

^1H -NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11 (2H, s), 8.90 (1H, bs), 7.94 (2H, bs), 7.81 (1H, bs), 7.43 (1H, m), 7.33 (2H, t), 7.19 (1H, d), 4.0-3.2 (15H, m), 2.96 (3H, s).

Example 102**N-(3-{1-Hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)acetamide (E102)****N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]acetyl}phenyl)acetamide**

To a stirred solution of 2-methyl-5-(1-piperaziny)quinoline (D6, 0.14g, 1 eq) in dry DMF (5 mL) were added potassium carbonate (0.11g, 1.2 eq) and a solution of N-[3-(2-chloroacetyl)phenyl]acetamide (J. Chem. Soc., 1949, 552, 553, 0.17g, 1.2eq) in DMF (3 mL) under an inert atmosphere. The reaction was stirred for 1.5 hrs. The mixture was diluted with water (8 mL) and extracted with DCM (3x15 mL). The organic phase was washed with brine (25 mL), dried over sodium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified on SPE cartridge (Silica) using as eluant DCM-methanol (95:5), affording the title compound in 42% yield (0.104 g).

MS: (ES) m/z : 403.2 [MH^+]. $C_{24}H_{28}N_4O_2$ requires 402.

^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.40 (d, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.59 (t, 2 H), 7.45 (t, 1 H), 7.39 (bs, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.18 (t, 4 H), 2.91 (bs, 4 H), 2.74 (s, 3 H), 2.23 (s, 3H).

N-(3-{1-Hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)acetamide (E102)

Sodium borohydride (0.015g, 1.6 eq) was added to a stirred solution of N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]acetyl}phenyl)acetamide

(0.102g, 1eq) in dry DCM (2 mL) cooled to 0°C under an inert atmosphere. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The mixture was diluted with DCM (10 mL) and washed with water (2x10 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified on SPE cartridge (Silica) using as eluant DCM-methanol (97:3), affording the title compound in 42% yield (0.104 g).

MS: (ES) m/z : 405.3 [MH^+]. $C_{24}H_{28}N_4O_2$ requires 404.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.60 (s+d, 2H), 7.40 (d, 1 H), 7.30 (t, 1 H), 7.30-7.2 (d+s, 2 H), 7.20-7.10 (t, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.8 (dd, 1 H), 3.10 (bs, 4 H), 3.0 (bs, 2 H), 2.7 (m, 4 H), 2.7 (s, 3 H), 2.1 (s, 3 H).

Example 103

N-(5-Chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-N'-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)urea (E103)

Triethylamine (6 eq) and then triphosgene (0.5 eq) were added portionwise to a stirred solution of 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) (1 eq) in dichloromethane at 0 °C under an inert atmosphere. The reaction was stirred for 1 h. To the mixture were added acetonitrile, diisopropylethylamine (2 eq) and 5-chloro-1,3-benzoxazol-2-amine (1.1 eq). The reaction was stirred for 16 h.

The mixture was extracted with dichloromethane and washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and brine, dried over sodium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on SPE cartridge (Silica), using as eluent a gradient from dichloromethane-MeOH 99:1 to dichloromethane-MeOH 98:2, affording the title compound (yield 47%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35(1H, d), 7.8 (1H, d), 7.6 (1H, t), 7.55 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.35-7.20 (4H, m), 7.15 (1H, d), 7.05 (1H, d), 3.35 (4H, m), 3.2 (4H, m), 3.1 (4H, s), 2.75 (3H, s).

Example 104

(R or S) N-(3-{1-hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2,4-dimethyl-1,3-thiazole-5-carboxamide dihydrochloride (E104)

Racemic N-(3-{1-hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2,4-dimethyl-1,3-thiazole-5-carboxamide (E40) was separated preparative chiral HPLC using a Daicel Chiralcel OJ column and a mixture of n-hexane and ethanol (75:25) as eluent to afford the title compound as the first-eluting enantiomer.

MS: (ES/+) m/z: 502 [MH⁺]. C₂₈H₃₁N₆O₂S requires 501.65.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.18 (2 H, br s), 8.85 (1H, br s), 7.89 (3H, s), 7.77 (1H, br s), 7.53 (1H, d), 7.37 (2H, m), 7.18 (1H, d), 6.36 (1H, br s), 5.17 (1H, dd), 3.80-3.20 (10H, m), 2.85 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.53 (3H, s).

Example 105

(S or R) N-(3-{1-hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2,4-dimethyl-1,3-thiazole-5-carboxamide dihydrochloride (E105)

Racemic N-(3-{1-hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2,4-dimethyl-1,3-thiazole-5-carboxamide was separated using preparative chiral HPLC using a Daicel Chiralcel OJ column and a mixture of n-hexane and ethanol (75:25) as eluent to afford the title compound as the second-eluting enantiomer.

MS: (ES/+) m/z: 502 [MH⁺]. C₂₈H₃₁N₆O₂S requires 501.65.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.18 (2 H, br s), 8.85 (1H, br s), 7.89 (3H, s), 7.77 (1H, br s), 7.53 (1H, d), 7.37 (2H, m), 7.18 (1H, d), 6.36 (1H, br s), 5.17 (1H, dd), 3.80-3.20 (10H, m), 2.85 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.53 (3H, s).

General procedure for the preparation of imides starting from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinolliyl)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6): Method I

A solution of 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinolliyl)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6), the phthalic anhydride (2 eq) in dry pyridine and dry toluene (2/3 ratio) was heated in a microwave apparatus at 180°C for 20 minutes under an inert atmosphere. The mixture was then cooled to room temperature, diluted with DCM and washed with saturated aqueous ammonium chloride solution, dried over sodium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography, using a SPE cartridge (Silica) and gradient elution from dichloromethane/MeOH 99/1 to dichloromethane-MeOH 95:5, affording the final compounds (yields ranged from 55 to 94%).

Example 106

2-{3-[2-[4-(2-methyl-5-quinolliyl)-1-piperaziny]ethyl]phenyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (E106)

Prepared from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinolliyl)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 2-benzofuran-1,3-dione according to Method I.

MS; (ES) *m/z* 477.3 [MH]⁺. C₂₈H₂₈N₄O₂ requires 476.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.37 (d, 1 H), 7.94 (m, 2 H), 7.79 (m, 2 H), 7.70 (d, 1 H), 7.56 (t, 1 H), 7.43 (t, 1 H), 7.31-7.22 (m, 4 H), 7.06 (d, 1 H), 3.10 (m, 4 H), 2.90 (m, 2 H), 2.80 (m, 6 H), 2.70 (s, 3 H).

Example 107

2-{3-[2-[4-(2-methyl-5-quinolliyl)-1-piperaziny]ethyl]phenyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one (E107)

A solution of trimethylaluminium (2.0 M in hexane, 1 eq) was added slowly to a stirred solution of 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinolliyl)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6, 1eq) in dichloromethane (0.1 M) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 15 min then a solution of phthalide (1 eq) in dichloromethane was added dropwise. The solution was stirred for 2 h at 0°C then partitioned between saturated aqueous ammonium chloride solution and ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate and the solution was concentrated under reduced pressure. The crude 2-(hydroxymethyl)-N-(3-[2-[4-(2-methyl-5-quinolliyl)-1-piperaziny]ethyl]phenyl)benzamide was dissolved in dichloromethane then *N,N*-diisopropylethylamine (1 eq.) and methanesulfonyl chloride (1 eq.) were added successively. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature then partitioned between saturated aqueous ammonium chloride solution and dichloromethane. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (SPE cartridge,

Silica) eluting with a gradient from dichloromethane-methanol (100:2) to (98:2) affording the title compound (yield 45%).

MS; (ES) m/z : 483.3 $[MH]^+$. $C_{30}H_{30}N_4O$ requires 482.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.41 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.82-7.48 (m, 3 H), 7.44 (d, 1 H), 7.34-7.22 (m, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 3.17 (t, 4 H), 2.94-2.74 (m, 8 H), 2.74 (s, 3 H).

Example 108

4-fluoro-2-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1H-isolindole-1,3(2H)-dione (E108)

Prepared from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 4-fluoro-2-benzofuran-1,3-dione according to Method I.

MS; (ES) m/z : 495.3 $[MH]^+$. $C_{30}H_{27}FN_4O_2$ requires 494.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.42 (d, 1 H), 7.84-7.82 (m, 2 H), 7.75 (d, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 7.51-7.47 (m, 2 H), 7.35-7.28 (m, 4 H), 7.12 (d, 1 H), 3.19 (bs, 4 H), 3.10-2.70 (m, 8 H), 2.76 (s, 3 H).

Example 109

5,6-dichloro-2-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1H-isolindole-1,3(2H)-dione

Prepared from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 5,6-dichloro-2-benzofuran-1,3-dione according to Method I.

MS; (ES) m/z : 545.2 $[MH]^+$. $C_{30}H_{25}Cl_2N_4O_2$ requires 544.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.42 (d, 1 H), 8.07 (s, 2 H), 7.75 (d, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 7.49 (t, 1 H), 7.36-7.28 (m, 4 H), 7.11 (d, 1 H), 3.18 (bs, 4 H), 3.10-2.70 (m, 6 H), 2.99 (t, 2 H), 2.76 (s, 3 H).

Example 110

5-methyl-2-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1H-isolindole-1,3(2H)-dione (E110)

Prepared from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6) and 5-methyl-2-benzofuran-1,3-dione according to Method I.

MS; (ES) m/z : 491.3 $[MH]^+$. $C_{31}H_{30}N_4O_2$ requires 490.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.42 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.64-7.60 (m, 2 H), 7.48 (t, 1 H), 7.35-7.29 (m, 4 H), 7.13 (d, 1 H), 3.21 (bs, 4 H), 3.10-2.80 (m, 8 H), 2.77 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H).

Example 111

4-(Methoxy)-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]propyl}phenyl)benzamide (E111)

5-[4-{2-(3-bromophenyl)propyl}-1-piperaziny]-2-methylquinoline (D20)

A solution of zinc(II)chloride (0.5 M, THF, 0.5 eq., 234 μ L) was added to a stirred solution of 1-(3-bromophenyl)-2-propanone (50 mg) and 2-methyl-5-(1-piperazinyl)quinoline (D3) (2.0 eq., 107 mg) in methanol (1 ml). The mixture was stirred 10 minutes then a solution of sodium cyanoborohydride (1M, THF, 1.0 eq., 234 μ L) was added. The resulting white mixture was stirred at room temperature until hplc showed the complete disappearance of starting material. The mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with aqueous sodium hydroxide solution (1M), and extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The crude was purified by chromatography using a SPE cartridge (SiO_2) with DCM-methanol (98:2) as eluent to afford the title compound (50 mg, 50% yield).

MS: (ES/+) m/z 424, 428 [MH^+]. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrN}_3$ requires 423, 425.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.30 (d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.50-7.30 (m, 6H), 3.25-2.95 (m, 10H), 2.80 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 1.15 (d, 3H).

4-(Methoxy)-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]propyl}phenyl)benzamide (E111)

The title compound was prepared in 21% yield according to the general procedure for the preparation of amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-bromophenyl)propyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (D20) and 4-methoxybenzamide.

MS: (ES/+) m/z 495 [MH^+]. $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$ requires 494.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.83 (br s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.86 (m, 3H), 7.74 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.08 (d, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (br s, 4H), 3.80-2.70 (m, 10H), 1.28 (d, 3H).

Example 112

2-Fluoro-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]propyl}phenyl)benzamide (E112)

The title compound was prepared in 40% yield according to the general procedure for the preparation of amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-bromophenyl)propyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (D20) and 2-fluorobenzamide.

MS: (ES/+) m/z 483 [MH^+]. $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}$ requires 482.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.85 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 7.92 (br s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.68 (td, 1H), 7.61 (qd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 7.11 (d, 1H), 4.0-2.7 (m, 11H), 2.88 (s, 3H), 1.28 (d, 3H).

Example 113

3-Fluoro-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]propyl}phenyl)benzamide (E113)

The title compound was prepared in 55% yield according to the general procedure for the preparation of amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-bromophenyl)propyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (D20) and 3-fluorobenzamide.

MS: (ES/+) m/z : 483 [MH⁺]. C₂₀H₂₁FN₄O requires 482.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10.39 (s, 1H), 10.30 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 7.90-7.82 (m, 5H), 7.70-7.52 (m, 3H), 7.48 (td, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 3.8-2.7 (m, 14H), 1.28 (d, 3H).

Example 114

3-(Methoxy)-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinolliyl)-1-piperaziny]propyl}phenyl)benzamide (E114)

The title compound was prepared in 35% yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-bromophenyl)propyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (D20) and 3-methoxybenzamide.

MS: (ES/+) m/z : 495 [MH⁺]. C₃₁H₃₄N₄O₂ requires 494.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10.7 (br s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 7.89 (br s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.66-2.86 (m, 14H), 2.78 (t, 1H), 1.28 (d, 3H).

Example 115

N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinolliyl)-1-piperaziny]propyl}phenyl)acetamide (E115)

The title compound was prepared in 64% yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-bromophenyl)propyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (D20) and acetamide.

MS: (ES/+) m/z : 403 [MH⁺]. C₂₂H₂₆N₄O requires 402.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10.74 (br s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.90 (br s, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (br d, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.80-2.73 (m, 11H), 2.87 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.24 (d, 3H).

Example 116

1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinolliyl)-1-piperaziny]propyl}phenyl)-3-phenyl-2-imidazolidinone (E116)

The title compound was prepared in 55% yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-bromophenyl)propyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (D20) and 1-phenyl-2-imidazolidinone.

MS: (ES/+) m/z : 508 [MH⁺]. C₂₂H₂₆N₄O requires 505.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.4 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.51 (br d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.10-7.05 (m, 2H), 4.01 (br s, 4H), 3.78 (br m, 1H), 3.66 (br m, 4H), 3.5 (br m, 5H), 2.87 (br m, 4H), 1.24 (d, 3H).

Example 117

3-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]propyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (E117)

The title compound was prepared in 73% yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-[4-[2-(3-bromophenyl)propyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (D20) and 2-oxazolidone. MS: (ES/+) m/z 431 [MH⁺]. C₂₈H₃₀N₄O₂ requires 430.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10.6 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.10 (2H), 3.77 (br m, 1H), 3.65 (br s, 4H), 3.50-3.40 (br m, 5H), 2.84 (br s, 4H), 2.80 (m, 1H), 1.25 (d, 3H).

Example 118

N-(3-{1-methyl-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)acetamide (E118)

Methyl (3-nitrophenyl)acetate

Trimethylsilyl chloride (5.6 mL, 2.0 equiv.) was added to a stirred solution of (3-nitrophenyl)acetic acid (4.0 g) in methanol (60 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 18 hours, then concentrated at reduced pressure and partitioned between DCM and aqueous sodium hydrogencarbonate solution. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to give the title compound as a colourless liquid (4.2 g, 100%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

Methyl 2-(3-nitrophenyl)propanoate

A solution of lithium hexamethyldisilazide (1M, hexane, 1.0 eq., 21.5 mL) was added dropwise to a stirred solution of methyl (3-nitrophenyl)acetate (4.2 g) in THF (30 mL) at -30 °C. The mixture was warmed to 0 °C and re-cooled to -30 °C then iodomethane (1.0 equiv., 3.0 g) was added. The solution was warmed to room temperature and poured into aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The crude was purified using chromatography (SiO₂, SPE) using cyclohexane/ethyl acetate (80/20) as eluent to afford the title compound as yellow liquid (1.50 g, 30% yield).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 3.85 (q, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.50 (d, 3H).

2-(3-Nitrophenyl)-1-propanol

A solution of lithium borohydride (2M, THF, 2.0 equiv. 3.4 mL) was added to a solution of methyl 2-(3-nitrophenyl)propanoate (0.7 g) in THF. The resulting mixture was stirred for 18 hours then concentrated and poured into hydrochloric acid (10 %) at 0 °C. The mixture was extracted with ether. The combined organic phases were dried over sodium

sulfate, filtered and concentrated to afford the title compound as yellow oil (0.610 g, 100% yield).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.05 (sext, 1H), 1.30 (d, 3H).

2-(3-Nitrophenyl)propanal

To a stirred suspension of 1,1,1-tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benzodioxol-3(1H)-one (Dess-Martin periodinane, 1.1 eq., 1.52 g) in DCM (4 mL) was added 2-(3-nitrophenyl)-1-propanol (0.610 g). The resulting solution was stirred for 1h then poured into water and extracted with DCM. The combined organic phases were washed with aqueous sodium hydrogencarbonate solution and brine, dried over sodium sulfate then concentrated to afford a brown solid (1.4 g). This solid was dissolved in ether and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum to give the title compound as yellow liquid (0.57 g, 94% yield).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 9.70 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 3.75 (q, 1H), 1.50 (d, 3H).

2-Methyl-5-{4-[2-(3-nitrophenyl)propyl]-1-piperazinyl}quinoline

A mixture of 2-(3-nitrophenyl)propanal (1.2 equiv., 50 mg), 2-methyl-5-(1-piperazinyl)quinoline (D8) (52 mg) and DCM (2 mL) was stirred for 1h. Sodium triacetoxyborohydride (1.2 equiv., 58 mg) was added and the resulting mixture was stirred for 18 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and purified using ion-exchange chromatography (SCX-2), eluting with methanol followed by ammonia in methanol (1M). The basic fractions were concentrated under vacuum and purified by chromatography (SPE, SiO₂) using DCM-methanol (98:2) as eluent to afford the title compound as yellow liquid (78 mg, 78% yield).

MS; (ES) m/z: 391 [MH]⁺. C₂₃H₂₆N₄O₂ requires 390.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.25-3.00 (m, 5H), 2.75-2.50 (m, 9H), 1.30 (d, 3H).

3-{1-Methyl-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}aniline (D21)

A solution of 2-methyl-5-{4-[2-(3-nitrophenyl)propyl]-1-piperazinyl}quinoline (70 mg) in methanol (1 mL) was added dropwise to a stirred suspension of iron powder (3.0 equiv., 30 mg) and ammonium chloride (5.0 equiv., 48 mg) in water (1 mL). The reactants were heated at reflux for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature then filtered using a Millipore filter. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified using chromatography (SiO₂, SPE) eluting with DCM-methanol (95:5) to afford the title compound (40 mg, 60% yield).

MS; (ES) m/z: 361 [MH]⁺. C₂₃H₂₈N₄ requires 360.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.30 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.25-7.00 (m, 2H), 6.60-6.50 (m, 3H), 3.10-2.50 (m, 14H), 1.30 (d, 3H).

N-(3-{1-Methyl-2-[4-(2-methyl-5-quinollinyl)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)acetamide (E118)

The title compound was prepared in 75% yield according to the general procedure for the preparation of amides (Method C) starting from 3-{1-methyl-2-[4-(2-methyl-5-quinollinyl)-1-piperazinyl]ethyl}aniline (D21) and acetic acid.

MS: (ES⁺) m/z: 403 [MH⁺]. C₂₈H₃₂N₆O₂ requires 402.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.18 (bs, 1H), 10.02 (bs, 1H), 8.78 (bs, 1H), 7.88 (bs, 2H), 7.74 (bs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.70-3.20 (m, 1H), 2.85 (bs, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.35 (d, 3H).

Example 119**2-Fluoro-N-(3-{1-methyl-2-[4-(2-methyl-5-quinollinyl)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)benzamide (E119)**

The title compound was prepared in 64% yield according to the general procedure for the preparation of amides (Method C) starting from 3-{1-methyl-2-[4-(2-methyl-5-quinollinyl)-1-piperazinyl]ethyl}aniline (D21) and 2-fluorobenzoic acid.

MS: (ES⁺) m/z: 483 [MH⁺]. C₃₀H₃₁FN₆O requires 482.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.48 (s, 1H), 10.08 (bs, 1H), 8.76 (bs, 1H), 7.87 (bs, 3H), 7.72 (bs, 1H), 7.70-7.50 (m, 3H), 7.40-7.20 (m, 5H), 3.70-3.20 (br m, 10H), 2.84 (br s, 3H), 1.39 (d, 3H).

Example 120**2,4-Dimethyl-N-(3-{1-methyl-2-[4-(2-methyl-5-quinollinyl)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (E120)**

The title compound was prepared in 67% yield according to the general procedure for the preparation of amides (Method C) starting from 3-{1-methyl-2-[4-(2-methyl-5-quinollinyl)-1-piperazinyl]ethyl}aniline (D21) and 2,4-dimethyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid.

MS: (ES⁺) m/z: 501 [MH⁺]. C₃₂H₃₃N₆OS requires 500.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ(ppm): 10.63 (br s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.97 (br d, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.5 (m, 11H), 2.95 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.39 (d, 3H).

Example 121**7-Fluoro-2-{3-[2-[4-(2-methyl-5-quinollinyl)-1-piperazinyl]ethyl]phenyl}-2,3-dihydro-1H-isolindol-1-one**

A solution of trimethylaluminum (2.0 M in hexane, 1 eq) was added slowly to a stirred solution of 3-[2-[4-(2-methyl-5-quinollinyl)-1-piperazinyl]ethyl]aniline (D6) (1eq) in dichloromethane (0.1 M) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 15 min then a solution of 7-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-one (1 eq, Chem. Pharm. Bull., 1985, 33(7), 2809-2820) in DCM was added dropwise. The solution was stirred for 2 h at 0°C then

partitioned between saturated aqueous ammonium chloride solution and ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude 2-fluoro-6-(hydroxymethyl)-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)benzamide was dissolved in DCM and to 0 °C. To the stirred solution was added dropwise thionyl chloride (1 eq.). The reaction mixture was warmed to room temperature, stirred for 1 hour then partitioned between saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and DCM. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The crude 2-(chloromethyl)-6-fluoro-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)benzamide thus obtained was dissolved in methanol and cooled to 0 °C. To the stirred solution was added sodium methoxide (1.2 eq.) portionwise. The solution was warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The solution was concentrated and partitioned between water and dichloromethane. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on SPE cartridge (Silica) eluting with DCM-methanol (98:4) affording the title compound (yield 24%).

The free base could be converted into its dihydrochloride salt by dissolving the compound in dichloromethane and adding a 1M ethereal solution of HCl (2.1 eq) dropwise. A yellow solid precipitated and the suspension was stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure affording a crude material which was triturated with ether. The final compound was then recovered by filtration (yield quantitative).

MS; (ES) m/z 481.3 $[MH]^+$. $C_{30}H_{28}FN_4O$ requires 480.

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.4 (vbs, 1 H), 8.60 (vbs, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.79-7.72 (m, 4 H), 7.60 (vbs, 1 H), 7.53-7.46 (d+t, 2 H), 7.34 (t+vbs, 2 H), 7.18 (d, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 3.80-3.10 (m, 12 H), 2.77 (s, 3 H).

Example 122

(R or S) 3-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]propyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (E122)

3-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]propyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (E 118) was separated using preparative chiral HPLC [Daicel Chiralcel OD column; n-hexane-ethanol (55:45)] to afford the title compound as the first-eluting enantiomer.

(ES/+) m/z 431 $[MH]^+$. $C_{28}H_{30}N_4O_2$ requires 430.

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.6 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.10 (2H), 3.77 (br m, 1H), 3.65 (br s, 4H), 3.50-3.40 (br m, 6H), 2.84 (br s, 4H), 2.80 (m, 1H), 1.25 (d, 3H).

Example 123

(S or R) 3-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]propyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (E123)

3-(3-(2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]propyl)phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (E 118) was separated using preparative chiral HPLC [Daicel Chiralcel OD column; n-hexane-ethanol (55:45)] to afford the title compound as the second-eluting enantiomer. (ES/+) m/z 431 [MH]⁺. C₂₈H₃₀N₄O₂ requires 430.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.6 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.10 (2H), 3.77 (br m, 1H), 3.65 (br s, 4H), 3.50-3.40 (br m, 5H), 2.84 (br s, 4H), 2.80 (m, 1H), 1.25 (d, 3H).

Example 124

1-(3-(2-((2R)-2-methyl-4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl)phenyl)-2-imidazolidinone dihydrochloride (E124)

2-Methyl-5-[(3R)-3-methyl-1-piperaziny]quinoline

(2R)-2-Methylpiperazine (0.550g; 2 eq), caesium carbonate (1.78 g; 2 eq), palladium acetate (0.123 g; 0.2 eq) and 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0.513 g; 0.3 eq) were added to a solution of 2-methyl-5-quinoliny trifluoromethanesulfonate (D1) (0.8 g; 1 eq) in toluene (30 mL) under an inert atmosphere. The reaction mixture was stirred at reflux under nitrogen for 3 hours. The reaction cooled to room temperature, quenched using saturated aqueous ammonium chloride solution (15 mL) and extracted with ethyl acetate (3x20 mL). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane-methanol (95:5) affording the title compound in 58% yield (0.383 g).

MS; (ES) m/z: 242.3 [MH]⁺. C₁₆H₁₉N₃ requires 241.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.40 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.61 (t, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 3.2 (m, 5 H), 2.85 (t, 1H), 2.74 (s, 3 H), 2.5 (t, 1H) 1.25 (d, 3 H).

1-(3-(2-((2R)-2-methyl-4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl)phenyl)-2-imidazolidinone dihydrochloride (E124)

A mixture of N,N-diisopropylethylamine (0.072 mL; 2 eq), 2-methyl-5-[(3R)-3-methyl-1-piperaziny]quinoline (0.05 g; 1 eq), 2-[3-(2-oxo-1-imidazolidiny]phenyl]ethyl methanesulfonate (0.07 g; 1.2 eq) and acetonitrile (0.5 mL) was irradiated in a microwave reactor (PersonalChemistry Emrys™ Optimiser, 300W, 180 °C, 15 min). The dark solution was loaded on SCX ion-exchange cartridge (5 g) and eluted with methanol followed by a solution of ammonia in methanol (1M). The basic fractions were concentrated under reduced pressure and further purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a gradient from dichloromethane to dichloromethane-methanol (98:2) affording the desired free base intermediate in 67% yield. The related dihydrochloride salt was formed according to the description given in the general procedure for the preparation of amides and their corresponding dihydrochloride salts starting from 3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny] ethyl)aniline (D6) to give the title compound in 57% yield (0.03 g).

MS; (ES) m/z : 430.4 $[MH]^+$. $C_{28}H_{31}N_6O$ requires 429.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.8-10.66 (2bs, 1H); 8.54 (bs, 1H); 7.72 (bs, 1H); 7.61 (s, 1 H); 7.49 (m, 2 H); 7.41 (t, 1 H); 7.28 (m, 1 H); 7.14 (m, 1H); 3.8 (t, 3H); 3.2(t, 5H); 3.15/2.65 (bd-m, 7 H); 2.5 (s, 3 H); 1.3 (d, 3H).

Example 125

3-(3-{2-[(2R)-2-Methyl-4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (E125)

3-[3-(2-Hydroxyethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one

The title compound was prepared in 48% yield according to the general procedure for the preparation of amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 2-(3-bromophenyl)ethanol and 1,3-oxazolidin-2-one.

MS; (ES) m/z : 208 $[MH]^+$. $C_{11}H_{13}NO_3$ requires 207.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.45 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.85 (bm, 2H), 2.87 (t, 2H), 1.58 (s, 1H).

2-[3-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]ethyl methanesulfonate

The title compound was prepared in 93% yield according to the general procedure for the preparation of amides (Method B) starting from starting from 3-[3-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one and methanesulfonyl chloride. The crude material was purified on SPE cartridge (Silica) using as eluent a gradient from cyclohexane (100%) to cyclohexane-ethyl acetate (8:2) affording the final compound.

MS; (ES) m/z : 286 $[MH]^+$. $C_{12}H_{15}NO_6S$ requires 285.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.5 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.3 (m, 4H), 4 (t, 2H), 3 (t, 2H), 2.8 (s, 3H).

3-(3-{2-[(2R)-2-Methyl-4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (E125)

The title compound was prepared in 33% yield using a similar procedure to E124 starting from 2-methyl-5-[(3R)-3-methyl-1-piperaziny]quinoline and 2-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]ethyl methanesulfonate.

MS; (ES) m/z : 431.4 $[MH]^+$. $C_{28}H_{31}N_6O_2$ requires 430.

^1H -NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.8-10.66 (2bs, 1H); 8.54 (bs, 1H); 7.72 (bs, 1H); 7.61 (s, 1 H); 7.49 (m, 2 H); 7.41 (t, 1 H); 7.28 (m, 1 H); 7.14 (m, 1H); 3.8 (t, 2H) 3.4 (m, 3H); 3.2- 2.8 (bd-m, 9 H), 2.71 (bm, 2 H); 2.5 (s, 3H) 1.41(d, 3H).

Example 126

1-(3-{2-[(2S)-2-Methyl-4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone dihydrochloride (E126)

2-Methyl-5-[(3S)-3-methyl-1-piperaziny]quinoline

The title compound was prepared in 27% yield using a similar procedure to Example 127 starting from (2S)-2-methylpiperazine and 2-methyl-5-quinoliny trifluoromethanesulfonate (D1).

MS; (ES) m/z : 242.3 $[MH]^+$. $C_{18}H_{18}N_2$ requires 241.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.40 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.61 (t, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 3.2 (m, 5 H), 2.85 (t, 1H), 2.74 (s, 3 H), 2.5 (t, 1H) 1.1 (d, 3 H).

1-[3-(2-[(2S)-2-methyl-4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl)phenyl]-2-imidazolidinone dihydrochloride (E126)

The title compound was prepared in 47% yield using a similar procedure to Example 127 starting from 2-methyl-5-[(3S)-3-methyl-1-piperaziny]quinoline and 2-[3-(2-oxo-1-imidazolidiny)phenyl]ethyl methanesulfonate.

MS; (ES) m/z : 430.4 $[MH]^+$. $C_{28}H_{31}N_5O$ requires 429.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.8-10.66 (2bs, 1H); 8.54 (bs, 1H); 7.72 (bs, 1H); 7.61 (s, 1 H); 7.49 (m, 2 H); 7.41 (t, 1 H); 7.26 (m, 1 H); 7.14 (m, 1H); 3.8 (t, 3H); 3.2(t, 5H); 3.15/2.65 (bd-m, 7 H); 2.5 (s, 3 H); 1.3 (d, 3H).

Example 127**3-[3-(2-[(2S)-2-methyl-4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (E127)**

The title compound was prepared in 33% yield using a similar procedure to E124 starting from 2-methyl-5-[(3S)-3-methyl-1-piperaziny]quinoline (D2) and 2-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]ethyl methanesulfonate (Ex).

MS; (ES) m/z : 431.4 $[MH]^+$. $C_{28}H_{30}N_4O_2$ requires 430.

^1H -NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.8-10.66 (2bs, 1H); 8.54 (bs, 1H); 7.72 (bs, 1H); 7.61 (s, 1 H); 7.49 (m, 2 H); 7.41 (t, 1 H); 7.26 (m, 1 H); 7.14 (m, 1H); 4.48 (t, 2H); 4.1(t, 2H); 3.8/3.7-3 (bd-m, 11 H), 2.71 (bm, 2 H); 1.41(d, 3H).

Example 128**3-[3-[(1R,2S)-2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]cyclopropyl]phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one dihydrochloride and 3-[3-[(1S,2R)-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]cyclopropyl]phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one dihydrochloride (E128)****3-[3-(2-Hydroxyethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one**

A solution 2-(3-bromophenyl)ethanol (1.00g, 5.00mmol), 2-oxazolidin-2-one (674mg, 10.04mmol), copper(I)iodide (96mg, 0.50mmol), N,N'-dimethyl-1,2-ethanediamine (60 μ L, 49mg, 0.56mmol) and potassium carbonate (1.04g, 7.50mmol) were suspended in dioxane (6 mL). The mixture was stirred under nitrogen for 2.5h at 100°C. After addition of copper(I)iodide (96mg, 0.50mmol) and N,N'-dimethyl-1,2-ethanediamine (60 μ L, 49mg, 0.56mmol) stirring was continued for another 2h at 100°C. After cooling down to room temperature, the mixture was poured into saturated aqueous ammonium chloride solution

and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate-cyclohexane (1:1 to 1:0) affording the title compound in 64% yield (864mg).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.4 (s, 1H), 7.0-7.3 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.50 (s, 1H).

[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]acetaldehyde

1,1,1-Tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benzodioxol-3(1H)-one (Dess-Martin periodinane, 709mg, 1.67mmol) was added to a solution of 3-[3-(2-hydroxyethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (315mg, 1.52mmol) in dichloromethane (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30min, then washed with aqueous sodium hydroxide solution (1M, 10mL). The separated organic layer the latter was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure affording the title compound in 89% yield (278mg). The compound was used without further purification in the next step.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 9.73 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.70 (s, 2H).

3-(3-((1R,2S)-2-[4-(2-methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]cyclopropyl)phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one dihydrochloride and 3-(3-((1S,2R)-2-[4-(2-methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]cyclopropyl)phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one dihydrochloride (E128)

[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]acetaldehyde (275mg, 1.34mmol), *para*-toluenesulfonic acid hydrate (13mg, 0.07mmol) and 2-methyl-5-(1-piperazinyl)quinoline (304mg, 1.340mmol) were dissolved in toluene (30mL) and heated for 2h in a Dean-Stark-apparatus until the formation of the imine was complete (monitored by basic Al₂O₃-TLC-plates). After cooling to room temperature and evaporation of the solvent under reduced pressure, the crude imine was used without further purification.

Dichloromethane (0.22 mL, 718mg, 2.68 mmol) was added to a solution of diethylzinc (1M in Hexanes, 2.0mL, 2.00mmol) in dry dichloromethane (5mL) at 0°C under nitrogen and stirred for 10min. The crude imine was dissolved in dichloromethane (5mL, dry) and added dropwise to the reaction mixture at 0°C. The reaction was warmed to room temperature and stirring was continued for another 2h. The mixture was quenched with methanol, then loaded onto an ion exchange cartridge (SCX-2) and eluted with methanol followed by ammonia in methanol (1M). The basic fractions were concentrated under vacuum and purified by flash chromatography on silica gel, eluting with cyclohexane-ethyl acetate (1:1 to 1:2) and finally isolated via mass-directed HPLC (Fraction LYNX) affording the title compound in 2% yield (10mg). The free base could be converted into its dihydrochloride salt by dissolving the compound in dichloromethane and adding a 1M ethereal solution of HCl (2.1 eq) dropwise. A yellow solid precipitated and the suspension was stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure affording a crude material which was triturated with ether. The title compound was then recovered by filtration (yield quantitative).

MS; (ES) m/z 428 $[MH]^+$. $C_{28}H_{38}N_4O_2$ requires 428.

^1H -NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11.39 (bs, 1H), 8.84 (bs, 1H), 7.89 (bs, 2H), 7.77 (bs, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (bs, 1H), 7.34 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.8-3.0 (bm, 9H), 2.86 (bs, 3H), 1.87 (bs, 1H), 1.42 (bs, 1H).

Example 129

2,4-Dimethyl-N-(4-((1R,2S)-2-[4-(2-methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]cyclopropyl)phenyl)-1,3-thiazole-5-carboxamide dihydrochloride and 2,4-dimethyl-N-(4-((1R,2S)-2-[4-(2-methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]cyclopropyl)phenyl)-1,3-thiazole-5-carboxamide dihydrochloride (E129)

2-(3-Aminophenyl)ethanol

2-(3-Nitrophenyl)ethanol (836mg, 5.00mmol) and Pd (10% on charcoal, 200mg) were suspended in dry methanol (10 mL). After the addition of ammonium formate (1.450g, 23mmol) a slightly exothermic and effervescent reaction was observed. After stirring for 1h at room temperature the mixture was filtered over celite. The filtrate was evaporated and the residue dissolved in ethyl acetate. After washing with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, water and brine the organic layer was dried (magnesium sulfate) and the solvent removed under reduced pressure affording the title compound in 54% yield (373mg) as a white solid.

MS; (ES) m/z 138 $[MH]^+$. $C_8H_{11}NO$ requires 137.

^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 6.80 (t, 1H), 6.25-6.35 (m, 3H), 4.85 (s, 2H), 4.50 (t, 1H), 3.45 (dt, 2H), 2.45 (t, 2H).

N-[3-(2-hydroxyethyl)phenyl]-2,4-dimethyl-1,3-thiazole-5-carboxamide

2-(3-Aminophenyl)ethanol (1.202 g, 8.76 mmol) was added to a solution of 2,4-dimethyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid (1.852 g, 10.51 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2.015 g, 10.51 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (1.420 g, 10.51 mmol) in dry DMF (20 mL). The mixture was stirred for 14h then the DMF was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between DCM and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate-cyclohexane (1:1 to 1:0) affording the title compound in 73% yield (1.772 g).

MS; (ES) m/z 277 $[MH]^+$. $C_{14}H_{18}N_2O_2S$ requires 276.

^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 9.95 (s, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.80 (t, 1H), 5.57 (dd, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

2,4-Dimethyl-N-[3-(2-oxoethyl)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide

The title compound was synthesised according to the procedure described for E128 using N-[3-(2-hydroxyethyl)phenyl]-2,4-dimethyl-1,3-thiazole-5-carboxamide (800mg,

2.895mmol) and purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM-methanol (95:5) affording 519 mg (85%).

MS; (ES) m/z : 275 $[MH^+]$. $C_{14}H_{14}N_2O_2S$ requires 274.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.85 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.65 (s, 6H).

2,4-Dimethyl-N-(4-((1R,2S)-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]cyclopropyl)phenyl)-1,3-thiazole-5-carboxamide dihydrochloride and 2,4-dimethyl-N-(4-((1R,2S)-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]cyclopropyl)phenyl)-1,3-thiazole-5-carboxamide dihydrochloride (Example 129)

The title compound was synthesised according to the procedure described for E128 using 2,4-dimethyl-N-[3-(2-oxoethyl)phenyl]-1,3-thiazole-5-carboxamide (D8, 85mg, 0.30mmol) affording the enantiomeric mixture (5mg, 3%).

MS; (ES) m/z : 498 $[MH^+]$. $C_{28}H_{31}N_6OS$ requires 497.

^1H -NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11.11 (bs, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.78 (bs, 1H), 7.85 (bs, 2H), 7.73 (bs, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.8-3.0 (bm, 9H), 2.7-2.9 (bs, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.4 (bs, 1H).

Example 130

1-Methyl-3-(3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)phenyl)-2-imidazolidinone (E130)

To a stirred solution of 1-(3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)phenyl)-2-imidazolidinone (E85) in THF was added methyl iodide (1 eq.), followed by sodium hydride (1.2 eq), and the reaction was stirred for 60 minutes. The mixture was loaded onto an ion-exchange cartridge (SCX-2) and eluted with methanol followed by ammonia in methanol (1M). The basic fractions were concentrated under vacuum and purified by column chromatography (SPE cartridge, Silica) using as eluent a gradient from DCM-methanol (99:1) to DCM-methanol (98:2) affording the final compound (45% yield).

MS: (ES/+) m/z : 430 $[MH^+]$ $C_{28}H_{31}N_6O_2$ requires 429.

^1H -NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11.19 (1H, bs), 8.94 (1H, bs), 7.99 (2H, bs), 7.84 (1H, bd), 7.6 (1H, bs), 7.48 (1H, bs), 7.45 (1H, d), 7.32 (1H, t), 6.96 (1H, d), 3.81 (2H, t), 3.73 (2H, bd), 3.7-3.2 (10H, m), 3.13 (2H, m), 2.93 (3H, bs), 2.79 (3H, s).

Example 131

N-(2-(Methoxy)-3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl)phenyl)acetamide dihydrochloride (E131)

2-(Methoxy)-3-nitrobenzaldehyde

To a solution of 2-hydroxy-3-nitrobenzaldehyde in DMF was added portionwise cesium carbonate (3 eq), followed by iodomethane (1.2 eq.). The solution was warmed to 60°C for 2 hours, then cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated

under vacuum and purified by column chromatography on SPE cartridge (Silica) using as eluent cyclohexane-ethyl acetate (8:2) to give the product in 72% yield.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ(ppm): 10.28 (1H, s), 7.95 (2H, m), 7.23 (1H, m), 3.97 (3H, s).

[2-(Methoxy)-3-nitrophenyl]acetaldehyde

To a stirred solution of 2-(methoxy)-3-nitrobenzaldehyde in THF were added 18-Crown-6 (0.2 eq), (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (2 eq) and potassium carbonate (8.5 eq). The resulting suspension was warmed to 60°C for 2 hours then cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum and purified by chromatography on a silica cartridge (eluent cyclohexane-ethyl acetate, 9:1) to give a mixture of 2-(methoxy)-1-[(E)-2-(methoxy)ethenyl]-3-nitrobenzene and 2-(methoxy)-1-[(Z)-2-(methoxy)ethenyl]-3-nitrobenzene. The alkene mixture was dissolved in THF and 6N hydrochloric acid (1:1), and stirred for 1 hour. The solution was made basic with aqueous sodium carbonate solution and extracted with DCM. The organic layer was washed (water, brine), dried (sodium sulfate) and concentrated under vacuum to give the title compound (54% overall yield).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ(ppm): 9.75 (1H, s), 7.8 (1H, d), 7.4 (1H, d), 7.2 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.8 (2H, s).

2-(Methoxy)-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]ethyl}aniline

To a stirred solution of 2-(methoxy)-3-nitrophenyl in acetonitrile was added 2-methyl-5-(1-piperazinyl)quinoline and the solution was stirred at room temperature for 15 minutes. Sodium triacetoxyborohydride was added and the suspension was stirred for 75 minutes. The intermediate, 2-methyl-5-(4-{2-[2-(methoxy)-3-nitrophenyl]ethyl}-1-piperazinyl)quinoline, was recovered by ion-exchange chromatography [SCX-2 cartridge; methanol-ammonia/methanol (1M), (1:0)→(0:1)].

The title compound was obtained in 71% overall yield from 2-methyl-5-(4-{2-[2-(methoxy)-3-nitrophenyl]ethyl}-1-piperazinyl)quinoline according to the procedure contained within Description 6 (D6).

MS: (ES/+) m/z: 377 [MH⁺] C₂₈H₂₈N₄O requires 376.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.37 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.22 (1H, d), 7.07 (1H, d), 6.88 (1H, t), 6.63 (2H, d), 3.76 (4H, bs), 3.13 (4H, bs), 2.95-2.8 (10H, vbm).

N-(2-(Methoxy)-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)acetamide dihydrochloride (E131)

The title compound was prepared in 42% yield according to the general procedure for the preparation of amides (Method B) starting from starting from 2-(methoxy)-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]ethyl}aniline and acetyl chloride.

MS: (ES/+) m/z: 419 [MH⁺] C₂₈H₃₀N₄O₂ requires 418.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.64 (1H, b), 9.38 (1H, s), 8.77 (1H, bs), 7.84 (3H, m), 7.72 (1H, bs), 7.39 (1H, s), 7.09 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.6-3.3 (8H, m), 3.15 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.14 (3H, s).

Example 132**N-(2-(Methoxy)-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)methanesulfonamide dihydrochloride (E132)**

The title compound was prepared in 72% yield according to the general procedure for the preparation of amides (Method B) starting from 2-(methoxy)-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline and methanesulfonyl chloride.

MS: (ES/+) m/z: 455 [MH⁺] C₂₈H₃₀N₄O₂ requires 454.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.68 (1H, b), 9.19 (1H, s), 8.8 (1H, bs), 7.87 (2H, bs), 7.72 (1H, bs), 7.39 (1H, s), 7.33 (1H, m), 7.16 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.77 (2H, m), 3.6-3.3 (8H, m), 3.15 (2H, m), 3.11 (3H, s), 2.83 (3H, s).

Example 133**3-(2-(Methoxy)-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one dihydrochloride (E133)**

The title compound was prepared in 63% yield according to the general procedure for the synthesis of cyclic ureas and carbamates (Method G) starting from 2-(methoxy)-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline and (2-bromoethyl)carbonyl chloride.

MS: (ES/+) m/z: 447 [MH⁺] C₂₈H₃₀N₄O₃ requires 446.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.73 (1H, b), 8.82 (1H, bs), 7.88 (2H, bs), 7.75 (1H, bs), 7.42 (1H, s), 7.38 (1H, dd), 7.31 (1H, dd), 7.21 (1H, t), 4.51 (2H, t), 3.97 (2H, t), 3.81 (3H, s), 3.77 (2H, m), 3.6-3.3 (8H, m), 3.17 (2H, m), 2.85 (3H, s).

Example 134**1-(2-(Methoxy)-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone dihydrochloride (E134)**

The title compound was prepared in 38% yield according to the general procedure for the synthesis of cyclic ureas and carbamates (Method G) starting from 2-(methoxy)-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline and 1-chloro-2-isocyanatoethane.

MS: (ES/+) m/z: 446 [MH⁺] C₂₈H₃₁N₅O₂ requires 445.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.78 (1H, b), 8.85 (1H, bs), 7.9 (2H, bs), 7.76 (1H, bs), 7.42 (1H, s), 7.3 (1H, dd), 7.21 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 6.79 (1H, bs), 3.79 (3H, s), 3.78 (2H, t), 3.6-3.3 (12H, m), 3.15 (2H, m), 2.87 (3H, s).

Example 135**1-Methyl-3-(2-(methoxy)-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone dihydrochloride (E135)**

The title compound was prepared in 20% yield according to procedure described for Example 130 starting from 1-(2-(methoxy)-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone and iodomethane.

MS: (ES/+) m/z: 460 [MH⁺] C₂₉H₃₃N₅O₂ requires 459.

¹H-NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.95 (1H, b), 10.7-10.5 (1H, b), 8.88 (1H, bs), 7.93 (2H, bs), 7.8 (1H, bs), 7.44 (1H, s), 7.27 (1H, dd), 7.21 (1H, dd), 7.14 (1H, t), 3.77 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.7 (2H, t), 3.6-3.3 (8H, m), 3.17 (2H, m), 2.9 (5H, m), 2.87 (3H, s).

Example 136

N-(4-Fluoro-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)acetamide (E136)

The title compound was prepared in 86% yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(5-bromo-2-fluorophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline and acetamide.

MS: (ES/+) *m/z*: 407 [MH⁺]. C₂₄H₂₇FN₄O requires 408.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 10.69 (br s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 3.77 (dd, 2H), 3.61-3.30 (m, 8H), 3.14 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.06 (s, 6H).

5-{4-[2-(5-Bromo-2-fluorophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline

The title compound was prepared in 95% yield from (5-bromo-2-fluorophenyl)acetaldehyde (0.98 g), 2-methyl-5-(1-piperaziny)quinoline (0.51 g) and sodium triacetoxyborohydride (0.95 g) according to the procedure described for Example 131.

MS: (ES/+) *m/z*: 428, 430 [MH⁺]. C₂₂H₂₂BrFN₃ requires 427, 429.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.37 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.52 (t, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.26-7.18 (m, 2 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.88 (t, 1 H), 3.11 (m, 4 H), 2.90-2.75 (m, 6 H), 2.69 (s, 3 H) and 2.68 (m, 2 H).

(5-Bromo-2-fluorophenyl)acetaldehyde

The title compound was prepared from (*E/Z*)-2-(5-bromo-2-fluorophenyl)ethenyl methyl ether according to the procedure described for Example 131 and used without further purification or characterisation.

(*E/Z*)-2-(5-Bromo-2-fluorophenyl)ethenyl methyl ether

The title compound was prepared in 48% yield from 5-bromo-2-fluorobenzaldehyde (2.00 g) and (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (4.05 g) according to the procedure described for Example 131.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.07 (d, 0.5 H), 7.30-7.00 (m, 2 H), 6.72 (m, 1 H), 6.17 (d, 0.5 H), 5.65 (d, 0.5 H), 5.32 (d, 0.5 H), 3.68 (s, 1.5 H) and 3.59 (s, 1.5 H).

Example 137

N-(4-Fluoro-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2,2-dimethylpropanamide (E137)

The title compound was prepared in 52% yield according to the general procedure for the preparation of amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(5-

bromo-2-fluorophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline and 2,2-dimethylpropanamide.

MS: (ES/+) m/z 449 [MH⁺]. C₂₇H₃₃FN₄O requires 448.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.56 (br s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 7.84 (br s, 2H), 7.8 (dd, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.19 (t, 1H), 3.77 (dd, 2H), 3.61-3.30 (m, 8H), 3.14 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).

Example 138

N-(4-Fluoro-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)methanesulfonamide (E138)

The title compound was prepared in 69% yield according to the general procedure for the preparation of amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(5-bromo-2-fluorophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline and methanesulfonamide.

MS: (ES/+) m/z 434 [MH⁺]. C₂₈H₂₈FN₅O requires 433.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.92 (br s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 7.92 (br s, 2H), 7.78 (br s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.3-7.15 (m, 3H), 3.76 (dd, 2H), 3.6-3.3 (m, 8H), 3.17 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

Example 139

1-(4-Fluoro-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone (E139)

The title compound was prepared in 35% yield according to the general procedure for the preparation of amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(5-bromo-2-fluorophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline and 2-imidazolidone.

MS: (ES/+) m/z 434 [MH⁺]. C₂₈H₂₇FN₄OS requires 433.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.64 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.74 (br s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.4 (br s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.77 (dd, 2H), 3.6-3.3 (m, 10H), 3.16 (m, 2H), 2.85 (s, 3H).

Example 140

3-(4-Fluoro-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (E140)

The title compound was prepared in 95% yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(5-bromo-2-fluorophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline and 2-imidazolidone.

MS: (ES/+) m/z 435 [MH⁺]. C₂₈H₂₈FN₅O requires 434.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.73 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 7.89 (br s, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.39 (t, 1H), 4.47 (dd, 2H), 4.09 (dd, 2H), 3.77 (dd, 2H), 3.6-3.3 (m, 8H), 3.19 (m, 2H), 2.87 (s, 3H).

Example 141

1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2,4-imidazolidinedione dihydrochloride (E141)

5-[4-[2-(3-iodophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (46 mg, 0.100 mmol), hydantoin (44.8mg, 0.444mmol), potassium carbonate (23.1mg, 0.167mmol), copper(I)iodide (107 mg, 0.561 mmol) and N,N'-dimethyl-1,2-ethanediamine (80 μ L, 50 mg, 0.563 mmol) were dissolved in dioxane (2 mL) and heated at 150°C for 75 min via microwave irradiation. The mixture was cooled to room temperature and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane-methanol (97:3 to 95:5) afforded the title compound in 23% yield (10mg) as the first-eluting hydantoin regioisomer.

MS: (ES⁺) m/z: 430 [MH⁺] C₂₅H₂₇N₅O₂ requires 429.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 11.12 (1H, bs), 8.3 (1H, d), 7.55 (2H, m), 7.48 (1H, bs), 7.4 (1H, bd), 7.35 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.06 (1H, dd), 6.97 (1H, bd), 4.4 (2H, s), 3(4H, bs), 2.8-2.5 (8H, bm), 2.59 (3H, s).

Example 142

3-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2,4-imidazolidinedione dihydrochloride (E142)

The title compound was prepared according to the method described for Example 144 and isolated in 18% yield (8mg) as the second-eluting hydantoin regioisomer.

MS: (ES⁺) m/z: 430 [MH⁺] C₂₅H₂₇N₅O₂ requires 429.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) (ppm): 8.23 (1H, bd), 8.24 (1H, bs), 7.55 (2H, bs), 7.34 (1H, bd), 7.4-7.0 (5H, m), 4.02 (2H, s), 3(4H, bs), 2.81-2.59 (8H, bm), 2.59 (3H, s).

Example 143

(R or S) 3-(3-{2-[(2R)-2-Methyl-4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]propyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one dihydrochloride (E143)

A mixture of 3-[3-(2-oxopropyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one and 2-methyl-5-[(3R)-3-methyl-1-piperaziny]quinoline (1.2 eq) was suspended in titanium(IV)isopropoxide (2 eq), and stirred for 12 hours. The solution was gently warmed to 60 °C and stirred for 1 hour, then methanol was added, followed by sodium borohydride (9 eq) and the mixture was stirred for a further 4 hours. The solution was poured into aqueous ammonium chloride solution and extracted with DCM. The organic phase was concentrated under vacuum and purified by chromatography (SPE cartridge, silica) using as eluent a gradient from dichloromethane-methanol (99:1) to (98:2) affording the diastereomeric mixture (34% yield). Separation using preparative HPLC (Chiralpak AD 10 μ m, 250x20 mm; mobile phase: A: n-Hexane, B: isopropanol+0.1% 2-propanol; gradient: isocratic 20%B; flow rate: 7mL/min; UV wavelength range: 220 nm; analysis time: 60 min) produced the title compound free base as the first-eluting diastereoisomer. The free base was dissolved in dichloromethane and treated with 1M ethereal hydrogen chloride solution (2.1 eq). A

104
yellow solid precipitated and the suspensions were stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure affording a solid, which was triturated with ether. The title compound was then recovered by filtration (yield quantitative).

MS: (ES/+) m/z: 445 [MH⁺] C₂₇H₃₂N₄O₂ requires 444.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.96 (1H, vbs), 8.96 (1H, vbs), 7.9 (2H, bs), 7.76 (1H, bs), 7.62 (1H, s), 7.4 (3H, m), 7.15 (1H, d), 4.47 (2H, t), 4.1 (2H, m), 4-3.2 (10H, vbm), 2.87 (3H, bs), 1.42 (3H, d), 1.24 (3H, d).

Example 144

(S or R) 3-(3-{2-[(2R)-2-methyl-4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]propyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one dihydrochloride (E144)

The title compound was isolated as the second-eluting diastereoisomer from the procedure described for Example 143.

MS: (ES/+) m/z: 445 [MH⁺] C₂₇H₃₂N₄O₂ requires 444.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ(ppm): 10.82 (1H, vbs), 8.97 (1H, vbs), 7.92 (2H, bs), 7.78 (1H, bs), 7.64 (1H, s), 7.4 (3H, m), 7.14 (1H, d), 4.47 (2H, t), 4.11 (2H, m), 4-2.7 (10H, vbm), 2.89 (3H, bs), 1.5 (3H, d), 1.32 (3H, d).

Example 145

1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one dihydrochloride (E145)

A mixture of 5-[4-[2-(3-iodophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (117 mg, 0.258 mmol), 1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one (84 mg, 1.023 mmol, Whitney, R.A., Tet. Lett. 1981, 22, 2063-2066), potassium carbonate (53 mg, 0.384 mmol), copper(I)iodide (244 mg, 1.28 mmol) and N,N'-dimethyl-1,2-ethanediamine (163 μ L, 135 mg, 1.536 mmol) and dioxane (2.5 mL) was heated at 150°C for 90 min under microwave irradiation. The mixture was cooled to room temperature and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane-methanol (97:3) affording the title compound in 20% yield (23mg). The free base was converted into its dihydrochloride salt by dissolving the compound in dichloromethane and adding a 1M ethereal solution of HCl (2.1 eq) dropwise. A yellow solid precipitated and the suspension was stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure; the residue was triturated with ether. The title compound was then recovered by filtration (yield quantitative).

MS: (ES/+) m/z: 414 [MH⁺] C₂₆H₂₇N₃O requires 413.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10.75 (1H, bs), 10.28 (s, 1H), 8.78 (bs, 1H), 7.84 (bs, 2H), 7.7 (bs, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 3.69 (bd, 2H), 3.5-3.2 (8H), 3.12 (m, 2H), 2.81 (bs, 3H).

Example 146

1-Methyl-3-{3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]phenyl}-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one dihydrochloride (E146)

To a solution of 1-{3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl]phenyl}-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one (E145 free-base, 23 mg, 0.056 mmol) in dry DMF (1 mL) at 0 °C was added sodium hydride (3.5mg, 0.084mmol, 60% suspension in mineral oil). After stirring for 30 min methyl iodide was added (4 μ L, 9.5 mg, 0.067 mmol) and stirring was continued for 6h. Methanol was added, the mixture was loaded onto an ion-exchange cartridge (SCX-2) and the crude product liberated by elution with ammonia in methanol solution (1N). The crude compound was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane-methanol (99:1 to 97:3) affording the title compound in 23% yield (5.5 mg). The free base was converted into its dihydrochloride salt by dissolving the compound in dichloromethane and adding a 1M ethereal solution of HCl (2.1 eq) dropwise. A yellow solid precipitated and the suspension was stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure; the residue was triturated with ether. The title compound was then recovered by filtration (yield quantitative).

MS: (ES⁺) m/z: 428 [MH⁺] C₂₈H₂₈N₆O requires 427.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) (ppm): 11.5 (2vbs, 1H), 8.79 (vbs, 1H), 7.87 (bs, 2H), 7.74 (bs, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.4 (bs, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.8-2.9 (vbm, 12H), 3.21 (s, 3H), 2.85 (bs, 3H).

Example 147**N-(3-[2-[4-(2-methyl-5-quinazoliny)-1-piperaziny]ethyl]phenyl)methanesulfonamide (E147)**

A mixture of 2-methyl-5-(1-piperaziny)quinazoline (50 mg), 2-{3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl methanesulfonate (65 mg), diisopropylethylamine (192 μ L) and DMF (0.5 mL) was heated to 100 °C in a sealed tube and stirred for 24 hours. The mixture was cooled to room temperature and partitioned between aqueous ammonium chloride solution and ethyl acetate. The organic layer was washed (water, brine), dried (sodium sulfate) and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography [SiO₂; DCM-MeOH: (100:0)→(95:5)] to give the title compound as a beige foam (35 mg).

MS; (ES) m/z: 426 [MH⁺]. C₂₈H₂₇N₅O₂S requires 425.

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 9.65 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 7.82 (t, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 3.12 (m, 4 H), 2.97 (s, 3 H), 2.75 (m, 6 H), 2.73 (s, 3 H) and 2.63 (m, 2 H).

2-{3-[(Methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl methanesulfonate

The title compound was prepared from 3-aminophenethyl alcohol (US 2841602) and methanesulfonyl chloride (2 eq.) according to the procedure contained within description 4. The product was used immediately without further purification or characterisation.

2-Methyl-5-(1-piperaziny)quinazoline

To a stirred solution of 2-methyl-5-fluoro-quinazoline (WO2003068772, Chem. Abstr. 139:197493, 2 g; 12.3 mmol) in dry dimethylformamide (10 mL) were added triethylamine (3.4 mL; 2 eq) and piperazine (11 g; 10 eq). The reaction mixture was stirred under nitrogen at 120 °C for 4 h, then cooled to room temperature, poured into water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (5x15 mL). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The crude product was purified by ion-exchange chromatography [SCX-2; MeOH - 1M NH₃/MeOH (1:0) → (0:1)] to afford the title compound as a yellow solid (1.8 g; yield 64%).

MS; (ES) *m/z* 229.2 [MH⁺]. C₁₁H₉F₃NO₂S requires 228.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.58 (s, 1 H), 7.89 (t, 1 H), 7.62 (d, 1H), 7.27 (d, 1 H), 3.25 (m, 8H); 2.91 (s, 3H).

Example 148

N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-N-(methylsulfonyl)methanesulfonamide (E148)

To a stirred solution of 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}aniline (370 mg) and triethylamine (178 μL) in DCM (3 mL) was added methanesulfonyl chloride (33 μL). The mixture was stirred for 18 h, then partitioned between saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and DCM. The organic layer was washed with water, dried and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography [SiO₂; DCM-MeOH, (20:0) → (20:1)] to give the title compound (342 mg).

MS; (ES) *m/z* 503 [MH⁺]. C₂₄H₃₀N₄O₄S₂ requires 502.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 8.33 (d, 1 H), 7.6-7.5 (m, 2 H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.09 (dd, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 3.02 (bm, 4 H), 2.88 (t, 2H), 2.8-2.6 (m, 6 H) and 2.62 (s, 3 H).

Example 149

N-methyl-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl) acetamide (E149)

A solution of N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)acetamide (50 mg) was dissolved in THF (2.5 mL) and sodium hydride (80% w/w oil dispersion, 0.005 g, 1 eq.) was added at 0 °C. After 5 minutes iodomethane was added (5 μL, 1.0 eq.) and the mixture was warmed to room temperature. After 10 h the solution was partitioned between water (3 mL) and ethyl acetate (3x5 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a gradient from dichloromethane to dichloromethane-methanol (98:2) affording the title compound in 61% yield (0.02 g).

MS; (ES) *m/z* 403.4 [MH⁺]. C₂₉H₃₁ClNO₄ requires 402.

¹H-NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ(ppm): 10.85 (bs, 1H), 8.79 (bs, 1H), 8-7 (bm, 16H), 3.8-3.0 (bm, 15H), 2.84 (bs, 3H), 1.79 (bs, 3H).

Example 150**N-(1-Methylethyl)-N'-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)urea (E150)**

The title compound was prepared from 3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline (D6, 30 mg), isopropyl isocyanate (10.2 μ L) using toluene (1 mL) as solvent according to Method E. Yield 23 mg.

MS: (ES) m/z : 432 [MH^+]. $C_{28}H_{33}N_5O$ requires 431.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.40 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.80 (t, 1 H), 7.3-7.2 (m, 3 H), 7.09 (d, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 4.49 (d, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.16-2.83 (m, 12 H) and 1.2, (d, 6 H).

Example 151**N-methyl-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)methanesulfonamide (E151)**

A sample of N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)methanesulfonamide, hydrochloride salt (E43, 25 mg) was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and DCM. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to give the free-base (18.5 mg), which was dissolved in THF (1.5 mL) and cooled to 0 °C. To the stirred solution was added sodium hydride (80%, 5 mg). The mixture was stirred for 30 minutes then iodomethane (5 μ L) was added. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 18 h. The mixture was cooled to 0 °C and further portions of sodium hydride (80%, 5 mg) and iodomethane (5 μ L) were added. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 24 h, then partitioned between aqueous ammonium chloride solution and DCM. The organic layer was washed (water), dried (sodium sulfate) and concentrated in vacuo. The residue was purified using column chromatography (SiO_2 ; DCM-MeOH, 97:3) to give the title compound (5 mg).

MS; (ES) m/z : 438 [MH^+]. $C_{24}H_{30}N_4O_2S$ requires 438.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.32 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.58 (t, 1 H), 7.30-7.20 (m, 3 H), 7.17 (s, 1 H), 7.10-7.00 (m, 3 H), 3.78 (t, 2 H), 3.37 (t, 2 H), 3.12 (m, 4 H), 2.87 (m, 2 H), 2.80 (m, 4 H), 2.72 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H) and 2.52 (quint, 2 H).

Example 152**1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-pyrrolidinone (E152)****1-(3-(2-Hydroxyethyl)phenyl)-2-pyrrolidinone**

The title compound was prepared in 15% yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 2-(3-bromophenyl)ethanol and 2-pyrrolidinone. Purification was achieved by flash chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.60 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.30 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.40 (t, 2 H), 3.85 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.10 (q, 2H).

2-[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethyl methanesulfonate

Methanesulfonyl chloride (0.124 mL) was added dropwise to a stirred solution of 1-[3-(2-hydroxyethyl)phenyl]-2-pyrrolidinone (0.30 g) and triethylamine (0.42 mL) in dichloromethane (10 mL) at room temperature under an inert atmosphere. The solution was stirred for 2 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed with water (50 mL), aqueous hydrochloric acid (1N, 2x50 mL), a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (50 mL) and brine (50 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate-cyclohexane (50:50) to afford the title compound in 93% yield (0.384 g).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.60 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.30 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.40 (t, 2 H), 3.85 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.85 (s, 3 H), 2.60 (t, 2H), 2.15 (q, 2H).

1-[3-(2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl)phenyl]-2-pyrrolidinone (E152)

N,N-Diisopropylethylamine (0.23 mL) was added to a solution of 2-methyl-5-(1-piperazinyl)quinoline (D3) (0.05 g) and 2-[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]ethyl methanesulfonate (0.071 g) in dimethylformamide (1 mL) and the resulting mixture was heated to 100 °C for 18 hours, then cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed with water (50 mL), a mixture of water and brine (1:1, 2x50 mL) and brine (50 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with methanol-ethyl acetate (90:10) affording the title compound in 77% yield (0.07 g).

MS; (ES) m/z 415.3 [MH]⁺, 208.4 [M+2H]²⁺. C₂₈H₃₀N₄O requires 414.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.37 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.37 (m, 1 H), 7.25 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.03 (bd, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.13 (bm, 2H), 2.9-2.75 (bm, 8H), 2.70 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.15 (q, 2H).

Example 153

5-[4-(2-[3-(1,1-Dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]ethyl)-1-piperazinyl]-2-methylquinoline (E153)

To a stirred solution of 3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl]aniline (D6, 30 mg) in pyridine (0.5 mL) was added 2-chloroethylsulfonyl chloride (13 µL). The mixture was stirred 1 h then concentrated in vacuo and partitioned between saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and DCM. The organic layer was washed (water), dried (sodium sulfate) and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in THF (1 mL) and cooled to 0 °C with stirring. To the stirred solution was added sodium hydride (60%, 20 mg). The mixture was warmed to room temperature and left to stand for 4 days. The reaction was diluted with water and concentrated in vacuo. The residue was

partitioned between DCM and water. The organic layer was washed (water), dried (sodium sulfate) and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (SiO₂; EtOAc) to give the title compound (4.4 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.38 (d, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.58 (t, 1 H), 7.35-7.07 (m, 6 H), 3.34 (s, 3 H), 2.86 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H) and 3.3-2.7 (m, 12 H).

Example 154

N-(3-{2-[4-(7-Fluoro-2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)acetamide (E154)

2-Methyl-5-(1-piperaziny)-7-fluoro quinoline

A stirred mixture of piperazine (20 g), potassium carbonate (32 g), 5,7-difluoro-2-methylquinoline hydrochloride (WO2002034754, 20 g) and dimethylsulfoxide (390 mL) was heated to 120 °C for 15 hours. The mixture was cooled to room temperature, diluted with water (600 mL) and extracted with 6 x 500 mL portions of a mixture of DCM-ether (15:85). The combined organic extracts were washed with water (200 mL) and brine (200 mL), dried (sodium sulfate) and the solvent was partially evaporated under vacuum. The precipitate formed during the evaporation was filtered-off, washed with ether (50 mL) and dried under vacuum to give the title compound (4.7 g, 21%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.27 (d, 1 H), 7.27 (dd, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 6.78 (dd, 2 H), 3.10 (m, 4H), 3.01 (m, 4H), 2.67 (s, 3H).

7-Fluoro-2-methyl-5-{4-[2-(3-nitrophenyl)ethyl]-1-piperaziny}quinoline

N,N-Diisopropylethylamine (0.07 mL; 3 eq) was added to a solution of 2-methyl-5-(1-piperaziny)-7-fluoro quinoline (0.03 g; 1 eq) and 2-(3-nitrophenyl)ethyl methanesulfonate (D4) (0.033 g; 1.1 eq) in dimethylformamide (1.0 mL). The reaction mixture was heated to 90 °C for 10 hours. The dark solution was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure, diluted with water (3 mL) and brine (1mL) and extracted into ethyl acetate (3x3 mL). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography on silica, eluting with a gradient from dichloromethane to dichloromethane-MeOH (98:2) affording the title compound in 88% yield (0.04 g).

MS; (ES) m/z: 395.4 [MH]⁺. C₂₂H₂₃FN₄O₂ requires 394.

3-{2-[4-(7-Fluoro-2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}aniline

A solution of 7-fluoro-2-methyl-5-{4-[2-(3-nitrophenyl)ethyl]-1-piperaziny}quinoline (0.046 g; 1 eq) in methanol (3 mL) was added dropwise to a suspension of iron powder (0.04 g; 7 eq) and ammonium chloride (0.04 g; 7 eq) in water (3 mL). The reactants were heated at reflux for 8 hours, with additional amounts of iron powder (total 0.04 g; 7 eq) and ammonium chloride (0.04 g; 7 eq) added in 3 portions during the reaction. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered using a Millipore filter. The filtrate was concentrated under reduced pressure, diluted with water (5 mL) and a saturated

aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2 mL) and extracted into ethyl acetate (3x5 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure thus obtaining the title compound in 32% yield (0.012 g).

MS; (ES) m/z 385.4 $[MH]^+$. $C_{22}H_{20}FN_4$ requires 384.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.35 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.85 (m, 2 H), 7.55 (m, 2 H), 6.45 (m, 2 H), 3.05 (bm, 4 H), 2.8-2.7 (bm, 7 H), 2.70 (s, 3 H).

N-(3-(2-(4-(7-Fluoro-2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny)ethyl)phenyl)acetamide (E154)

The title compound was prepared in 46% yield according to the general procedure for the preparation of amides (Method B) starting from 3-(2-(4-(7-fluoro-2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny)ethyl)aniline and acetyl chloride:

MS: (ES) m/z 407.3 $[MH]^+$. $C_{24}H_{26}N_4O$ requires 437.

^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10.48 (bs, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.52 (bs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.45 (bd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.8-3.2 (bm, 10H), 3.06 (dd, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

Example 155

2,2'-((3-(2-(4-(7-chloro-2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny)ethyl)phenyl)imino)bis(N,N-dimethylacetamide) (E155)

The title compound was isolated in 16% yield following the procedure described for Example 96.

MS: (ES) m/z 552 $[MH]^+$. $C_{30}H_{30}ClN_6O_2$ requires 551.

^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.17 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.39 (s, 4H), 3.81-3.62-3.41 (d-t-t, 2-4-2), 3.55 (t, 2H), 3.16-3.03 (t, 2H), 3.01 (s, 3H).

Example 156

1-Ethyl-3-(3-(2-(4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny)ethyl)phenyl)-2-imidazolidinone hydrochloride (E156)

To a stirred solution of 1-(3-(2-(4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny)ethyl)phenyl)-2-imidazolidinone (Example 85, 50 mg) in DMF (1 mL) was added sodium hydride (60%, 10 mg). The mixture was stirred for 15 minutes, then iodoethane (11 μ L) was added. The mixture was stirred for 90 minutes then diluted with methanol (5 mL) and purified by ion exchange chromatography [SCX-2; MeOH - (1M NH_3 /MeOH): (100:0) $\rightarrow$ (0:100)]. The basic washings were concentrated in vacuo and purified by column chromatography [SiO_2 ; cyclohexane-EtOAc-MeOH: (1:1:0) $\rightarrow$ (0:10:1)] and converted to the hydrochloride salt according to the description given in the general procedure (D6) to give the title compound (49 mg).

MS: (ES) m/z 444 $[MH]^+$. $C_{27}H_{33}N_5O$ requires 443.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 11.4 (m, 1H) 9.0 (d, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.8 (d, 2 H), 7.5 (d, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.2 (t, 2 H), 6.9 (d, 1 H), 3.6 (m, 4 H), 3.6-3.3 (m, 10 H), 3.2-3.1 (m, 4 H), 3.0 (s, 3 H) and 1.2 (s, 3 H).

Example 157

1-(1-Methylethyl)-3-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone dihydrochloride (E157)

The title compound was prepared according to the procedure described for Example 156 using 1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone (Example 85, 50 mg), DMF (1 mL), sodium hydride (60%, 10 mg) and 2-iodopropane (13 μL). Yield: 17 mg.

MS: (ES) *m/z* 458 [MH⁺]. C₂₈H₃₅N₅O requires 457.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 9.00 (d, 1H), 8.05-7.95 (m, 2 H), 7.85 (d, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 7.27 (t, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 4.05 (sext., 1 H), 4.85-4.70 (m, 4 H), 3.55-3.25 (m, 10 H), 3.15 (t, 2 H), 2.95 (s, 3 H) and 1.12 (d, 6 H).

Example 158

1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-3-(4-pyridinylmethyl)-2-imidazolidinone dihydrochloride (E158)

The title compound was prepared according to the procedure described for Example 156 using 1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone (Example 85, 50 mg), DMF (1 mL), sodium hydride (60%, 14 mg) and 4-chloromethylpyridine hydrochloride (20 mg). Yield, 19 mg.

MS: (ES) *m/z* 507 [MH⁺]. C₃₁H₃₄N₆O requires 506.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 9.00 (d, 1 H), 8.82 (d, 2 H), 8.02-7.95 (m, 2 H), 7.92-7.85 (m, 3 H), 7.60 (s, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.35 (t, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 5.87 (s, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 3.67 (t, 2 H), 3.58-3.30 (m, 10 H), 3.17 (m, 2 H) and 2.92 (s, 3 H).

Example 159

1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-3-(3-pyridinylmethyl)-2-imidazolidinone dihydrochloride (E159)

The title compound was prepared according to the procedure described for Example 156 using 1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone (Example 85, 50 mg), DMF (1 mL), sodium hydride (60%, 14 mg) and 3-chloromethylpyridine hydrochloride (20 mg). Yield, 20 mg.

MS: (ES) *m/z* 507 [MH⁺]. C₃₁H₃₄N₆O requires 506.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ(ppm): 8.98 (d, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.75 (m, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 8.05-7.95 (m, 2 H), 7.90-7.82 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.35 (t, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.87 (t, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 3.57-3.30 (m, 10 H), 3.20 (t, 2 H) and 2.95 (s, 3 H).

Example 160

1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one (E160)

The title compound was prepared in 100% yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-iodophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline and octahydro-2H-benzimidazol-2-one.

MS: (ES⁺) m/z: 470 [MH⁺]. C₂₈H₃₃N₅O requires 469.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.35-7.00 (m, 6H), 3.5 – 3.0 (m, 6H), 2.95-2.65 (m, 11H), 2.25 – 1.30 (m, 8H).

Example 161

(S)-2-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3-one (E161)

(S)-Hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3-one

(S)-2-(Aminomethyl)pyrrolidine (250 mg) and carbonyldiimidazole (400 mg, 1.0 equiv.) were dissolved in DCM (50 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours, then concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography (SPE cartridge, SiO₂), using DCM-methanol (95:5) as eluent to afford the title compound as colourless solid (150 mg, 50% yield).

MS: (ES⁺) m/z: 127 [MH⁺]. C₈H₁₀N₂O requires 126.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 4.3 (br s, 1H), 3.7-3.8 (m, 1 H), 3.65-3.55 (m 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.00-1.70 (m, 3H), 1.40 (m, 1H).

2-(3-Iodophenyl)ethanol.

A solution of borane (1M, THF, 2.5 eq., 38.2 mL) was added dropwise to a stirred solution of (3-iodophenyl)acetic acid (4.0 g) in THF (100 mL) cooled to 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1h then warmed to room temperature and stirred for a further 3 h. The mixture was poured into aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried (sodium sulfate) and concentrated. The crude was purified by column chromatography (SPE cartridge, SiO₂), using cyclohexane-ethyl acetate (70:30) as eluent to afford the title compound (3.5 g, 92 % yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.5-7 (m 5H), 4.0 (m, 2H), 2.9 (m, 2H).

2-(3-Iodophenyl)ethyl methanesulfonate

Methanesulfonyl chloride (1.5 mL, 1.2 eq.) was added dropwise to a stirred solution of 2-(3-iodophenyl)ethanol (3.6 g) in dichloromethane (100 mL) and diisopropylethylamine (3.8 mL, 1.5 equiv.) at 0 °C. The solution was warmed to room temperature and stirred for 18 h. The reaction mixture was diluted with aqueous ammonium chloride solution and extracted with dichloromethane. The organic layers were combined, washed with aqueous sodium hydrogencarbonate solution, brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified using column chromatography (SiO₂

cartridge) using DCM-cyclohexane (70:30) to afford the title compound (3.2 g, 45 % yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.58 (m, 2H), 7.25-7.0 (m, 2H), 4.48 (t, 2H), 3.0 (t, 3H).

5-{4-[2-(3-Iodophenyl)ethyl]-1-piperazinyl}-2-methylquinoline

N,N-Diisopropylethylamine (1.7 mL; 1.5 eq) was added to a solution of 2-methyl-5-(1-piperazinyl)quinoline (D3) (1.31 g; 0.9 eq) and 2-(3-Iodophenyl)ethyl methanesulfonate (2.1 g) in dimethylformamide (20 mL). The reaction mixture was heated to 90 °C for 5 hours. The dark solution was concentrated under reduced pressure, and purified by ion-exchange chromatography (SCX-2); eluting with methanol-ammonia/methanol (1M), (1:0) to (0:1). The combined basic fractions were concentrated under vacuum and purified by column chromatography (SPE cartridge, SiO₂) using dichloromethane-methanol (95:5) to afford the title compound (1.5 g, 60% yield).

MS; (ES) m/z 457, 459 [MH]⁺. C₂₂H₂₄IN₃ requires 457.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.35 (d, 1 H), 7.5 (d, 1H), 7.6-7.5 (m, 3H), 7.3-7.0 (m, 4H), 3.1 (m, 4H), 2.65-2.65 (m, 11H).

(S)-2-{3-[2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl]phenyl}hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3-one (E161)

The title compound was prepared in 80% yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-Iodophenyl)ethyl]-1-piperazinyl}-2-methylquinoline and (S)-hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3-one.

MS: (ES/+) m/z 456 [MH]⁺. C₂₈H₂₈N₆O requires 455.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 10.68 (v br s, 1H), 8.82 (v br s, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.34 (t, 3H), 7.00 (d, 1H), 4.10-3.0 (v br m, 17H), 2.86 (br s, 3H), 2.1-1.37 (m, 4H).

Example 162

(R)-2-{3-[2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl]phenyl}hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3-one (E162)

(R)-(1,1-Dimethylethyl

2-[[[3-[2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-

piperazinyl]ethyl]phenyl]amino]methyl]-1-pyrrolidinecarboxylate

3-[2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl]aniline (D6, 115 mg) and N-(tert-butoxycarbonyl)-L-proline (1.2 equiv., 79 mg) were stirred in methanol (2 mL) until the mixture became a clear solution. Then, sodium triacetoxyborohydride (1.2 eq., 85 mg) was added. After 24 h the reaction mixture was loaded onto an ion-exchange cartridge (SCX-2) and eluted with methanol followed by ammonia/methanol (1M). The combined basic fractions were concentrated in vacuo and purified by column chromatography (SPE

cartridge, silica) using DCM-methanol (95:5) as eluent to afford the title compound (70 mg, 40% yield).

MS: (ES/+) m/z : 530 $[MH^+]$. $C_{22}H_{29}N_5O_2$ requires 529.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.35 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.15-7.00 (m, 2H), 6.5 (br m, 3H), 4.00-2.90 (v br m, 20H) (m, 4H), 2.00-1.50 (vr b m, 13H).

(R)-2-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3-one (E162)

A solution of (R)-(1,1-dimethylethyl 2-[(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)amino]methyl)-1-pyrrolidinecarboxylate in methanol was treated with a solution of hydrogen chloride in ether (1 M). The resulting mixture was stirred 30 minutes then concentrated under vacuum and then loaded onto an ion-exchange cartridge (SCX-2) and eluted with methanol followed by ammonia in methanol (1 M). The combined basic fractions were concentrated under vacuum. The residue, (10 mg) was then dissolved in DCM (1 mL) and treated with triphosgene (23 mg, 0.3 eq.), diisopropylamine (4 μ L, 3 eq.). The mixture was stirred for 1 h then concentrated under vacuum and purified by preparative mass-directed hplc to afford the title compound (3.1 mg).

MS: (ES/+) m/z : 456 $[MH^+]$. $C_{20}H_{23}N_5O$ requires 455.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.35 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.5 (br m, 3H), 4.00-2.90 (v br m, 12H) 2.85 (s, 3H), 2.00-1.50 (m, 4H).

Example 163

5,5-Dimethyl-1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone (E163)

4,4-Dimethyl-2-imidazolidinone

A solution of (2-amino-1,1-dimethylethyl)amine (1.0 g) and 1,1'-carbonylimidazole (1.9 g, 1.0 equiv.) in DCM (50 mL) was stirred for 18 hours then concentrated and purified using column chromatography (SPE cartridge, SiO_2), using DCM-methanol (95:5) as eluent to afford the title compound as colourless solid (1.0 g, 83% yield).

MS: (ES/+) m/z : 115 $[MH^+]$. $C_6H_{10}N_2O$ requires 114.

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.5 (br s, 1H), 3.25 (s, 2H), 1.25 (s, 6H).

5,5-Dimethyl-1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)]-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone (E163)

The title compound was prepared in 87% yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-iodophenyl)ethyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline and 4,4-dimethyl-2-imidazolidinone.

MS: (ES/+) m/z : 444 $[MH^+]$. $C_{27}H_{33}N_5O$ requires 443.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 10.89 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 7.92 (br s, 2H), 7.58(dd, 1H), 7.4 (br s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.3(t, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.74 (dd, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.80-3.30 (m, 8H), 2.87 (s, 3H), 1.3 (s, 6H).

Example 164

(R or S) 1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinolliyl)-1-piperaziny]propyl}phenyl)-2-imidazolidinone (E164)

Racemic 1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinolliyl)-1-piperaziny]propyl}phenyl)-2-imidazolidinone was prepared in 41% yield according to the general procedure for the preparation of the amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-bromophenyl)propyl]-1-piperaziny]-2-methylquinoline (D20) and 2-imidazolidinone.

The racemate was separated using preparative chiral HPLC (Daicel Chiralcel OD column), eluting with n-hexane-ethanol (60:40) to afford the title compound as the first-eluting enantiomer.

MS: (ES⁺) m/z 430 [MH⁺]. C₂₈H₃₁N₅O requires 429.

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10.62 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50-6.90 (m, 4H), 6.08 (br s, 1H), 3.90-2.70 (br m, 15H), 2.85 (br s, 3H), 1.22 (d, 3H).

Example 165

(S or R) 1-(3-{2-[4-(2-Methyl-5-quinolliyl)-1-piperaziny]propyl}phenyl)-2-imidazolidinone (E165)

The title compound was prepared according to the method described for Example 164, and was isolated as the second-eluting enantiomer.

MS: (ES⁺) m/z 430 [MH⁺]. C₂₈H₃₁N₅O requires 429.

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10.62 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50-6.90 (m, 4H), 6.08 (br s, 1H), 3.90-2.70 (br m, 15H), 2.85 (br s, 3H), 1.22 (d, 3H).

Example 166

N-(3-{3-[4-(2-Methyl-quinolin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-phenyl)-methanesulfonamide (E166)

N-(3-Iodo-phenyl)-methanesulfonamide

To a stirred solution of 3-iodoaniline (1.99 g, 9.1 mmol) in anhydrous pyridine (20 mL) at 0°C was added methanesulfonic anhydride (1.92 g, 11 mmol) in small portions. The resulting mixture was stirred while warming from 0 °C to room temperature until all the aniline was consumed. The pyridine was removed in vacuo. The residue was partitioned between dichloromethane (100 mL) and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (100 mL). The organic layer was dried (sodium sulfate) and evaporated in vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate in hexane, 10% to 30%) to give the title compound as a yellow solid (2.38 g, 89%).

Mass spectrum (API-): Found 296 ([M-H]⁺). C₇H₉INO₂S requires 297.

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.04 (3H, s), 6.42 (1H, br. s), 7.08 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.58 (1H, s).

N-[3-(3-Oxo-propyl)-phenyl]-methanesulfonamide

A mixture of N-(3-Iodo-phenyl)-methanesulfonamide (2.4 g, 8 mmol), tetra-n-butyl-ammonium chloride (2.22 g, 8 mmol), allyl alcohol (0.7 g, 12 mmol), sodium hydrogencarbonate (1.6 g, 19 mmol) and palladium(II)chloride (0.36 g, 1.8 mmol) in anhydrous dimethylformamide (30 mL) was stirred at room temperature for 48h under argon. The mixture was then diluted with 5% aqueous hydrochloric acid (100 mL) and extracted with ethyl acetate (2x100 mL). The combined organic layers were dried (sodium sulfate) and evaporated in vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate in hexane, 30% to 50%) to give the title compound as an amber oil (1.1g, 60%).

Mass spectrum (API-): Found 226 ([M-H]⁺). C₁₀H₁₃NO₃S requires 227.

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.80 (2H, m), 2.96 (2H, t, J = 8 Hz), 3.01 (3H, s), 6.46 (1H, br. s), 7.00-7.10 (3H, m), 7.28 (1H, t, J = 8 Hz), 9.82 (1H, s).

N-[3-[4-(2-Methyl-quinolin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-phenyl]-methanesulfonamide (E166)

The title compound was prepared from N-[3-(3-oxo-propyl)-phenyl]-methanesulfonamide and of 2-methyl-5-(1-piperazinyl)quinoline (D3) according to the methods in Description 4 and Description 5.

Mass spectrum (API-): Found 437 ([M-H]⁺). C₂₄H₃₀N₄O₂S requires 438.

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.91 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.71 (6H, m), 2.73 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.12 (4H, m), 6.30 (1H, br. s), 7.00-7.10 (4H, m), 7.26 (2H, m), 7.58 (1H, t, J = 8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8 Hz).

Example 167

4-[3-[2-[4-(2-Methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]ethyl]phenyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (E167)

The title compound was obtained as a mixture (85:15) with the regioisomer 2-[3-[2-[4-(2-methyl-5-quinolinyl)-1-piperazinyl]ethyl]phenyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one following the general procedure for the preparation of amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-[4-[2-(3-Iodophenyl)ethyl]-1-piperazinyl]-2-methylquinoline and 1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one.

MS: (ES/+) m/z 415 [MH⁺]. C₂₄H₂₈N₆O requires 414.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 11.92 (bs, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 2.99 (br s, 4h), 2.85-2.6 (m, 10H), 2.58 (s, 4H).

Example 168

5-methyl-2-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (E168)

The title compound was prepared in 58% yield according to the general procedure for the preparation of amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-iodophenyl)ethyl]-1-piperaziny}-2-methylquinoline and 5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one.

MS: (ESI⁺) m/z: 428 [MH⁺]. C₂₈H₂₈N₆O requires 427.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.30 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.01-6.98 (m, 2H) 3.08 (m, 4H), 2.90-2.60 (m, 14H), 2.14 (s, 2H).

Example 169**2-(4-Fluoro-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperaziny]ethyl}phenyl)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (E169)**

The title compound was prepared in 92% yield according to the general procedure for the preparation of amides, ureas and carbamates (Method A) starting from 5-{4-[2-(3-iodophenyl)ethyl]-1-piperaziny}-2-methylquinoline and 5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one.

MS: (ESI⁺) m/z: 446 [MH⁺]. C₂₈H₂₆FN₆O requires 445.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.30 (d, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 3H), 7.50 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.0-6.4 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.88-2.64 (m, 11H), 2.13 (s, 2H).

Example 170**5-{4-[2-[3-(5,6-dihydro-7H-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-yl)phenyl]ethyl]-1-piperaziny}-2-methylquinoline (E170)****5,6-Dihydro-1H-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazole**

2-Hydrazino-2-imidazoline hydrobromide (200 mg) was suspended in ethyl orthoformate (2 ml) and stirred at 150 °C under microwave irradiation for 10 min. The reaction mixture was cooled to room temperature then diluted with methanol and loaded onto an ion-exchange column (SCX-2), which was eluted with methanol followed by ammonia-methanol solution (1M). The combined basic fractions were concentrated under vacuum and purified using column chromatography [SiO₂; DCM-MeOH (90:10)] to afford the title compound as colourless solid (60 mg, 60% yield).

MS: (ESI⁺) m/z: 112 [MH⁺]. C₆H₆N₄ requires 111.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.95 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.95 (m, 4H).

5-{4-[2-[3-(5,6-Dihydro-7H-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-yl)phenyl]ethyl]-1-piperaziny}-2-methylquinoline (E170)

5-{4-[2-(3-iodophenyl)ethyl]-1-piperaziny}-2-methylquinoline (59 mg), 5,6-dihydro-1H-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazole (50 mg, 3.5 equiv.), palladium(II)acetate (9 mg, 0.3 equiv.) 2-(dicyclohexylphosphino)-2'-methylbiphenyl (42 mg, 0.9 equiv.) and potassium phosphate (97 mg, 3.5 equiv.) were suspended in DME and stirred at 150 °C under microwave

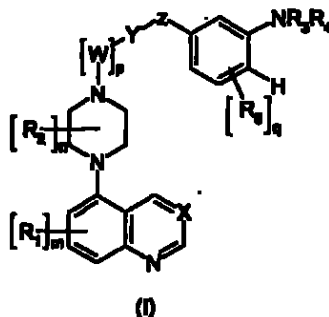
Irradiation for 2 h. The mixture was cooled to room temperature, diluted with methanol and loaded onto an ion-exchange cartridge (SCX-2), which was eluted with methanol followed by ammonia-methanol solution (1M). The combined basic fractions were concentrated under vacuum and purified using column chromatography [SiO_2 ; DCM-MeOH (90:10)] to afford the title compound as colourless solid (13 mg, 26% yield).

MS: (ES/+) m/z 440 [MH^+]. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_7$ requires 439:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.40 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.1 (d, 1H), 6.9(d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.0-2.7 (m, 11H).

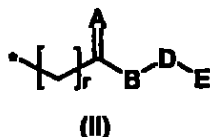
Claims

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



wherein:

- R_1 is halogen, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo C_{1-6} alkoxy or halo C_{1-6} alkyl;
- m is 0, 1, 2, 3 or 4;
- X is N or CH;
- R_2 is halogen, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo C_{1-6} alkoxy or halo C_{1-6} alkyl;
- n is 0, 1 or 2;
- W is $-CH_2-$, $-CH(C_{1-6}alkyl)-$ or $-C(C_{1-6}alkyl)(C_{1-6}alkyl)-$;
- p is 0, 1, 2 or 3;
- Y and Z together form a C_{2-7} cycloalkylene group, or Y is $-CH_2-$, $-CH(C_{1-6}alkyl)-$ or $-C(C_{1-6}alkyl)(C_{1-6}alkyl)-$ and Z is $-CH_2-$, $-CHOH-$, $-CHR_6-$ or $-CR_6R_7-$ (wherein R_6 and R_7 are independently halogen, cyano, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy);
- R_3 and R_4 are independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylsulfonyl or a group having the formula (II):

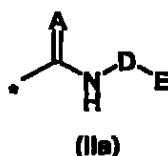


wherein

- r is 0, 1, 2, 3 or 4;
- A is oxygen or sulfur;
- B is a single bond or $-NR_6-$ (wherein R_6 is hydrogen, C_{1-6} alkyl or aryl, wherein the aryl is optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl, and C_{1-6} alkoxy);
- D is $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_tO-$ or $-O(CH_2)_t-$, wherein t is 0, 1, 2, 3 or 4; and
- E is C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{2-7} cycloalkyl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen,

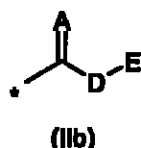
hydroxy, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , OCF_3 , C_{1-6} alkoxy and C_{1-6} alkanoyl), aryl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl and C_{1-6} alkoxy), or E is $-NR_9R_{10}$, wherein R_9 and R_{10} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and aryl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl and C_{1-6} alkoxy);

- or R_3 and R_4 , together with the nitrogen atom to which R_3 and R_4 are attached, form a 3-7 membered monocyclic heterocyclic group or a 8-11 membered bicyclic heterocyclic group, wherein each group is optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, aryl and aryl C_{1-6} alkyl (wherein the aryl and the aryl C_{1-6} alkyl are further optionally substituted by one or more halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , C_{1-6} alkoxy or C_{1-6} alkanoyl); and
 - R_5 is independently halogen, cyano, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy; and
 - q is 0, 1, 2, 3 or 4.
2. A compound as claimed in claim 1, wherein n is 0 or n is 1 and R_2 is C_{1-6} alkyl.
 3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2, wherein p is 0.
 4. A compound as claimed in claim 1, 2 or 3, wherein Y and Z are independently $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ or $-CH(OH)-$.
 5. A compound as claimed in any of claims 1-4, wherein formula (II) is:



wherein A is oxygen or sulfur, D is $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_tO-$ or $-O(CH_2)_t-$, wherein t is 0, 1, 2, 3 or 4 and E is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , OCF_3 , C_{1-6} alkoxy and C_{1-6} alkanoyl), or aryl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl, and C_{1-6} alkoxy);

or



wherein A is oxygen or sulfur, D is $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_tO-$ or $-O(CH_2)_t-$, wherein t is 0, 1, 2, 3 or 4 and E is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , OCF_3 , C_{1-6} alkoxy and C_{1-6} alkanoyl), or aryl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl, and C_{1-6} alkoxy).

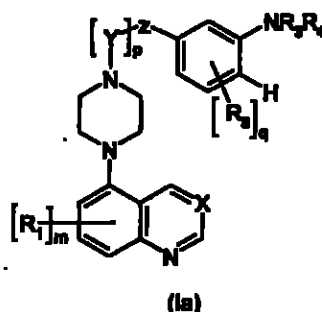
6. A compound as claimed in any of claims 1-5, wherein E is a 5- to 7- membered monocyclic aromatic ring wherein one or more of the carbon atoms in the ring is optionally replaced by a heteroatom independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur, wherein the ring is optionally substituted by one or more substituents independently selected from oxo, halogen, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl, and C_{1-6} alkoxy; or E is a 9- to 10- membered bicyclic aromatic ring, wherein one or more of the carbon atoms in the ring is optionally replaced by a heteroatom independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur, wherein the ring is optionally substituted by one or more substituents independently selected from oxo, halogen, C_{1-6} alkyl, CF_3 , cyano, hydroxy, C_{1-6} alkanoyl, and C_{1-6} alkoxy.

7. A compound as claimed in any of claims 1-5, wherein E is methylamine, ethylamine, propylamine, isopropylamine, butylamine, isobutylamine, sec-butylamine, tert-butylamine, pentylamine, neopentylamine, sec-pentylamine, n-pentylamine, isopentylamine, tert-pentylamine, hexylamine; dimethylamine, diethylamine, dipropylamine, diisopropylamine, dibutylamine, diisobutylamine, disec-butylamine, di-tert-butylamine, dpentylamine, dineopentylamine, dihexylamine, butylmethylamino, isopropylmethylamino, ethylisopropylamino, ethylmethylamino; a monoarylamino such as anilino; or a mono- C_{1-6} alkyl-monoarylamino.

8. A compound as claimed in any of claims 1-7, wherein R_3 and R_4 , together with the nitrogen atom to which R_3 and R_4 are attached, form a 4-6 membered monocyclic heterocyclic group optionally substituted by one or more substituents selected from oxo, halogen, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, aryl and aryl- C_{1-6} alkyl (wherein the aryl and the aryl- C_{1-6} alkyl are further optionally substituted by one or more halogen, oxo, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , C_{1-6} alkoxy or C_{1-6} alkanoyl); or R_2 and R_4 , together with the nitrogen atom to which R_2 and R_3 are attached, form a 8-10 membered bicyclic heterocyclic group optionally substituted by one or more substituents selected from oxo, halogen, C_{1-6} alkyl, cyano, CF_3 , C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, aryl and aryl- C_{1-6} alkyl (wherein the aryl and the

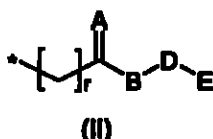
arylC₁₋₆alkyl are further optionally substituted by one or more halogen, oxo, C₁₋₆alkyl, cyano, CF₃, C₁₋₆alkoxy or C₁₋₆alkanoyl).

9. A compound as claimed in claim 1, having a general formula (Ia):



wherein:

- R₁ is halogen, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, haloC₁₋₆alkoxy or haloC₁₋₆alkyl;
- m is 0, 1, 2, 3 or 4;
- X is N or CH;
- p is 1, 2, 3 or 4;
- Y is -CH₂-, -CH(C₁₋₆alkyl)- or -C(C₁₋₆alkyl)(C₁₋₆alkyl)-;
- Z is -CH₂-, -CHOH-, -CHR₆- or -CR₆R₇-, wherein R₆ and R₇ are independently halogen, cyano, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy;
- R₃ and R₄ are independently hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylsulfonyl or a group having the formula (II):



wherein:

- r is 0, 1, 2, 3 or 4;
- A is oxygen or sulfur;
- B is a single bond or -NR₈- wherein R₈ is hydrogen, C₁₋₆alkyl or aryl optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, oxo, C₁₋₆alkyl, CF₃, cyano, hydroxy, C₁₋₆alkanoyl, and C₁₋₆alkoxy;
- D is -(CH₂)_t-, -(CH₂)_tO- or -O(CH₂)_t-, wherein t is 0, 1, 2, 3 or 4; and
- E is C₁₋₆alkyl, haloC₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl (optionally substituted by one or more halogen, hydroxy, oxo, C₁₋₆alkyl, cyano, CF₃, OCF₃, C₁₋₆alkoxy or C₁₋₆alkanoyl), or aryl (optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, oxo, C₁₋₆alkyl, CF₃, cyano, hydroxy,

C₁₋₆alkanoyl, and C₁₋₆alkoxy); or E is -NR₉R₁₀ (wherein R₉ and R₁₀ are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl and aryl optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, oxo, C₁₋₆alkyl, CF₃, cyano, hydroxy, C₁₋₆alkanoyl, and C₁₋₆alkoxy);

- or R₃ and R₄, together with the nitrogen atom to which R₃ and R₄ are attached, combine to form a 3-7 membered monocyclic heterocyclic group (optionally substituted by 1 to 4 substituents, which may be the same or different, and which is selected from halogen, oxo, C₁₋₆alkyl, cyano, CF₃, C₁₋₆alkoxy and C₁₋₆alkanoyl);
- R₆ is independently halogen, cyano, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; and
- q is 0, 1, 2, 3 or 4.

10. A compound as claimed in claim 1, which is:

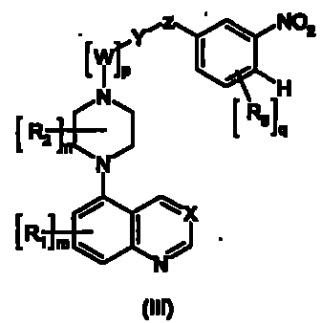
- 3-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one;
- N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)-N'-phenylurea;
- N-[2-(methyloxy)phenyl]-N'-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)urea;
- 1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone;
- 2,4-dimethyl-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)-1,3-thiazole-5-carboxamide;
- N-(3-{1-hydroxy-2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)-2,4-dimethyl-1,3-thiazole-5-carboxamide;
- 2-fluoro-N-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)benzamide;
- 3-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]propyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one;
- 3-(3-{2-[(2R)-2-methyl-4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one;
- 1-methyl-3-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone;
- 1-(4-fluoro-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone;
- 3-(4-fluoro-3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one;
- 1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)-2,4-imidazolidinedione;
- 1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one;
- 1-methyl-3-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one;
- 4,4-dimethyl-1-(3-{2-[4-(2-methyl-5-quinoliny)-1-piperazinyl]ethyl}phenyl)-2-imidazolidinone;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

...

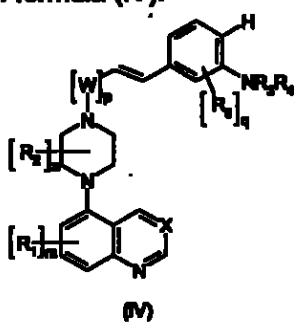
11. A process for the preparation of a compound as claimed in claim 1, which process comprises:

(a) converting a compound of formula (III):



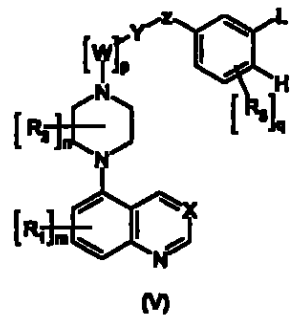
wherein R_1 , m , X , R_2 , n , W , p , Y , Z , R_3 and q are as defined in claim 1; or

(b) for a compound of formula (I) wherein Y and Z form a cyclopropylene group, converting a compound of formula (IV):



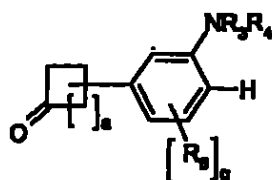
wherein R_1 , m , X , R_2 , n , W , p , R_3 , R_4 and q are as defined in claim 1; or

(c) reacting a compound of formula (V):



...

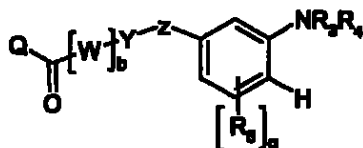
(f) for a compound of formula (I) wherein Y and Z form a C₃₋₇-cycloalkylene group, reacting a compound of formula (VII) as defined above with a compound of formula (XIV):



(XIV)

wherein R_6 , R_2 , R_3 and q are as defined in claim 1 and a is 0, 1, 2, 3 or 4; or

(g) for a compound of formula (I) wherein the group W or Y attached to the nitrogen in the piperazine group in formula (I) is CH_2 or $CH(C_{1-6}alkyl)$, reacting a compound of formula (VII) as defined above with a compound of formula (XV):



(XV)

wherein R_6 , R_4 , R_5 , q , Z , Y and W are as defined in claim 1 and b is 0, 1 or 2 and Q is hydrogen or $C_{1-6}alkyl$;

and thereafter optionally for any of steps (a) to (g):

- removing any protecting groups and/or
- converting a compound of formula (I) into another compound of formula (I) and/or
- forming a pharmaceutically acceptable salt.

12. A compound as claimed in any of claims 1-10 for use as a therapeutic substance.

13. A compound as claimed in any of claims 1-10 for use in the treatment of a CNS disorder.

14. A compound as claimed in claim 13, wherein the disorder is depression or anxiety.

15. A method of treatment of a CNS disorder in a mammal including a human, which comprises administering to the sufferer a therapeutically safe and effective amount of a compound as claimed in any of claims 1-10.

16. A method as claimed in claim 15, wherein the disorder is depression or anxiety.

17. Use of a compound as claimed in any of claims 1-10 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a CNS disorder.
18. Use as claimed in claim 17, wherein the disorder is depression or anxiety.
19. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any of claims 1-10, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
20. A process for preparing a pharmaceutical composition as defined in claim 19, the process comprising mixing a compound as claimed in any of claims 1-10 and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/008000

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7

C07D215/38

C07D413/12

C07D409/12

C07D401/12

C07D417/12

C07D405/12

A61K31/4709

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

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, 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
A	WO 01/32626 A1 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.; GASTER, LARAMIE, MARY; HEIGHTMAN, THOMAS, DA) 10 May 2001 (2001-05-10) claims 1-15	1-20
A	WO 99/31086 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC; GASTER, LARAMIE, MARY) 24 June 1999 (1999-06-24) page 1 - page 7	1-20
A	WO 97/36893 A1 (DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V; FEENSTRA, ROELOF, WILLEM; KRUSE, CO) 9 October 1997 (1997-10-09) page 1 - page 5	1-20
A	EP 0 900 792 A1 (DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V) 10 March 1999 (1999-03-10) page 3 - page 6	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C
 ☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2005

Date of mailing of the international search report

01/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2911 Patentstr. 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/008000

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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 the Authority, namely:
Although claims 15,16 are 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 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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 claim No.:

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

Information on patent family members

International Application No

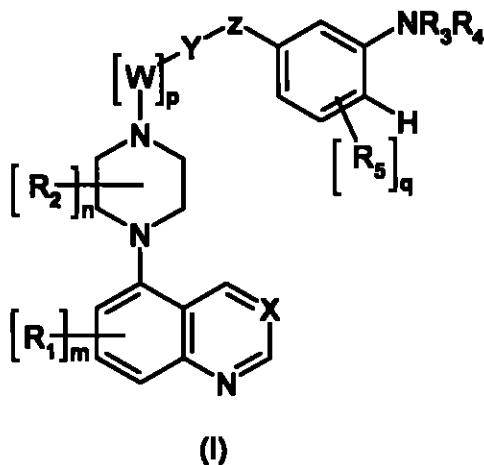
PCT/EP2004/008000

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0132626	A1	10-05-2001	AT 286883 T 15-01-2005
			AU 1028601 A 14-05-2001
			EP 1228043 A1 07-08-2002
			JP 2003513075 T 08-04-2003
WO 9931086	A1	24-06-1999	CA 2313125 A1 24-06-1999
			EP 1047691 A1 02-11-2000
			JP 2002508366 T 19-03-2002
WO 9736893	A1	09-10-1997	AU 708053 B2 29-07-1999
			AU 2029497 A 22-10-1997
			BR 9708389 A 04-01-2000
			CA 2250347 A1 09-10-1997
			CN 1215400 A ,B 28-04-1999
			CZ 9803068 A3 13-01-1999
			EP 0889889 A1 13-01-1999
			HU 9902471 A2 28-03-2000
			JP 2000507949 T 27-06-2000
			KR 2000005412 A 25-01-2000
			NO 984533 A 02-11-1998
			NZ 331860 A 28-04-2000
			PL 329123 A1 15-03-1999
			RU 2178414 C2 20-01-2002
			SK 133198 A3 11-02-1999
			TR 9801942 T2 21-08-2000
			TW 422846 B 21-02-2001
EP 0900792	A1	10-03-1999	US 6225312 B1 01-05-2001
			ZA 9702639 A 02-10-1997
			AT 253058 T 15-11-2003
			CA 2246126 A1 02-03-1999
			DE 69819266 D1 04-12-2003
			DE 69819266 T2 29-07-2004
			JP 11147871 A 02-06-1999
			US 6214829 B1 10-04-2001

**DERIVADOS DE QUINOLINA Y QUINAZOLINA QUE TIENEN AFINIDAD HACIA
RECEPTORES DEL TIPO 5HT₁**

La presente invención se refiere a compuestos nuevos, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso como medicamentos en el tratamiento de enfermedades del SNC y otras enfermedades.

Se ha descubierto ahora una serie nueva de compuestos que poseen gran afinidad hacia receptores del tipo 5-HT₁ y/o son inhibidores de recaptación de 5-HT. Por lo tanto, la presente invención provee, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



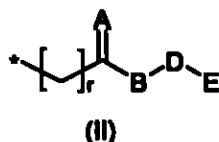
10

en la que:

- R₁ es halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;
- m es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- X es N o CH;
- R₂ es halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;
- n es 0, 1 ó 2;
- W es -CH₂-, -CH(alquilo C₁₋₆)- o -C(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆)-;
- p es 0, 1, 2 ó 3;
- Y y Z juntos forman un grupo cicloalquileno C₃₋₇ o Y es -CH₂-, -CH(alquilo C₁₋₆)- o -C(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆)- y Z es -CH₂-, -CHOH-, -CHR₆- o -CR₆R₇- (en el que R₆ y R₇ son independientemente halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆);

20

• R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilo o un grupo que posee la fórmula (II):



en la que

- 5
- r es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 - A es oxígeno o azufre;
 - B es un enlace simple o $\text{---NR}_8\text{---}$ (en el que R_8 es hidrógeno, arilo o alquilo C_{1-6} , en el que el arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , CF_3 , ciano, hidroxilo, alcanilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6});
- 10
- D es $\text{---(CH}_2)_t\text{---}$, $\text{---(CH}_2)_t\text{O---}$ o $\text{---O(CH}_2)_t\text{---}$, en el que t es 0, 1, 2, 3 ó 4; y
 - E es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-6} , ciano, CF_3 , OCF_3 , alcoxi C_{1-6} y alcanilo C_{1-6}), arilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , CF_3 , ciano, hidroxilo, alcanilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}), o E es $\text{---NR}_9\text{R}_{10}$, en el que R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , CF_3 , ciano, hidroxilo, alcanilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6});
- 15
- o R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al que se acoplan R_3 y R_4 , forman un grupo heterocíclico de 3-7 miembros monocíclico o un grupo heterocíclico de 8-11 miembros bicíclico, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , ciano, CF_3 , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , arilo y arilalquilo C_{1-6} (en el que el arilo y el arilalquilo C_{1-6} también se sustituyen opcionalmente por uno o más de halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , ciano, CF_3 , alcoxi C_{1-6} o alcanilo C_{1-6}); y
- 20
- R_8 es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; y
 - q es 0, 1, 2, 3 ó 4.
- 25
- 30 El término "halógeno" y su abreviatura "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo C_{1-6} " se refiere a un grupo alquilo que tiene entre uno y cua-

tro átomos de carbono, en cualquier forma isomérica, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo, pentilo, neopentilo, sec-pentilo, n-pentilo, isopentilo, tert-pentilo y hexilo.

Los términos "haloalcoxi C₁₋₆" o "haloalquilo C₁₋₆" se utilizan para describir un grupo alcoxi C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆, respectivamente, sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos incluyen -CHCl₂, -CF₃, -OCF₃, etc.

El término "alquil C₁₋₆ sulfonilo" se refiere a un grupo (alquilo C₁₋₆)-SO₂-. Los ejemplos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo.

El término "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a un grupo cicloalquilo que consiste en 3 a 7 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "alcoxi C₁₋₆" se refiere a un grupo alcoxi (o "alquiloxi") de cadena recta o cadena ramificada que tiene entre uno y seis átomos de carbono, como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentoxi, neopentoxi, sec-pentoxi, n-pentoxi, isopentoxi, tert-pentoxi y hexoxi.

El término "alcanolio C₁₋₆" se refiere a un grupo alcanolio que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, como metanoilo (o "formilo"), etanoilo (o "acetilo"), propanoilo, isopropanoilo, butanoilo, isobutanoilo, sec-butanoilo, pentanoilo, neopentanoilo, sec-pentanoilo, isopentanoilo, tertpentanoilo y hexanoilo.

El término "arilo", ya sea solo o como parte de otro grupo, tiene como fin, a menos que se indique lo contrario, denotar un anillo aromático monocíclico de 3 a 7 miembros o un anillo aromático bicíclico de 6 a 10 miembros, en el que uno o más de los átomos de carbono en el/los anillo/s está opcionalmente sustituido por un heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos arilo monocíclicos incluyen: fenilo, pirrolo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, furazanilo, furilo, tienilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, azepinilo y piranilo. Tal como se usa en la presente, el término "anillo aromático bicíclico" incluye sistemas de anillos bicíclicos en los que ambos anillos son aromáticos, como también sistemas de anillos bicíclicos en los que uno de los anillos está parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de grupos arilo bicíclicos incluyen: naftilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidrobenzofuranilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, isoquinolilo, indazililo, indanilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolilo, benzosacnililo, benzoxacinilo y benzoacepinilo. El término "arilo", tal como se usa en la presente, cubre

todos estos grupos. Estos grupos se pueden acoplar al resto de la molécula en cualquier posición adecuada. Por ejemplo, cuando se use en la presente, el término naftilo, ya sea solo o como parte de otro grupo, tiene como fin, a menos que se indique lo contrario, denotar tanto grupos 1-naftilo como 2-naftilo.

5 El término "oxo" se refiere al grupo "=O".

El término "grupo heterocíclico de 3-7 miembros monocíclico" se refiere a un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3-7 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno. El término "grupo heterocíclico de 8-11 miembros bicíclico" se refiere a un anillo bicíclico de 8-11 miembros opcionalmente sustituido, que contiene un total de 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno, en el que cada anillo puede estar saturado, parcialmente saturado o insaturado. Estos grupos se pueden acoplar al resto de la molécula en cualquier posición adecuada.

Se entenderá que, cuando R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al que se acoplan R₃ y R₄, forman un grupo heterocíclico de 3-7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico de 8-11 miembros bicíclico opcionalmente sustituido, los grupos heterocíclicos están enlazados a N. Los ejemplos de grupos heterocíclicos de 3-7 miembros enlazados a N incluyen acridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, pirrolilo, pirrolinilo, prazolinilo, imidazolilo, prazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiazinanilo, acepinilo y acepanilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos de 8-11 miembros unidos a N incluyen 6H-tieno[2,3-b]pirrolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-b][1,3]tiazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, decahidroquinolinilo, octahidro-2H-1,4-benzoxacinilo, octahidro-1H-ciclopenta[b]piridinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, benzoxacinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxacinilo y benzoacepinilo.

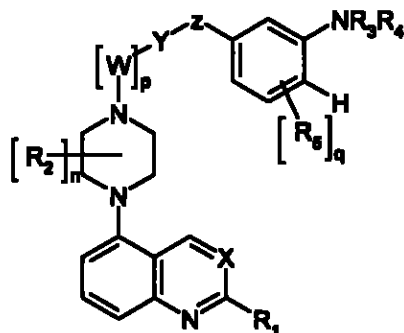
Todos estos grupos heterocíclicos formados por R₃ y R₄ pueden ser sustituidos por uno o más, por ejemplo 1 a 4 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan entre halógeno, oxo, alquilo C₁₋₆, ciano, CF₃, alcoxi C₁₋₆, alcanolilo C₁₋₆, arilo y arilalquilo C₁₋₆ (en los que el arilo y el arilalquilo C₁₋₆ además se sustituyen opcionalmente por halógeno, oxo, alquilo C₁₋₆, ciano, CF₃, alcoxi C₁₋₆ o alcanolilo C₁₋₆). El/los sustituyente/s opcional/es se puede/n acoplar en cualquier posición adecuada, incluyendo, cuando esté/n disponible/s, átomo/s de nitrógeno.

Se ha de entender que R₁ puede acoplarse a cualquier posición disponible en el grupo de quinolina o quinazolina de la fórmula (I). Por ejemplo, puede acoplarse a X, si

5

X es CH.

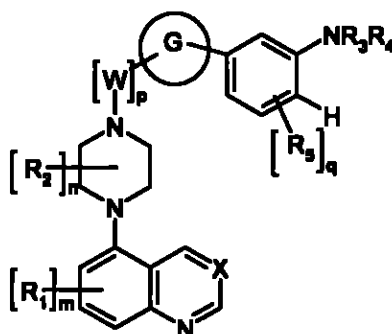
En una realización, m es 1 y R₁ está acoplado en la siguiente posición:



En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1 y R₂ es alquilo C₁₋₈, como metilo.

5 En una realización, p es 0.

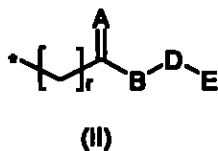
En una realización, Y y Z forman un cicloalquileno C₃₋₇, para formar compuestos tales como:



en los que G es un grupo cicloalquileno C₃₋₇, como por ejemplo ciclopropileno.

10 En otra realización, Y y Z son independientemente -CH₂-, -CH(CH₃)- o -CH(OH)-.

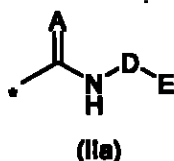
Cada uno de R₃ y R₄ puede independientemente ser un grupo que tenga la fórmula (II):



15 tal como se definió anteriormente.

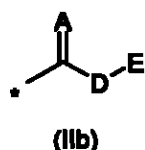
En otra realización, la fórmula (II) puede ser:

6



- en la que A es oxígeno o azufre, D es $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_tO-$ o $-O(CH_2)_t-$, en la que t es 0, 1, 2, 3 ó 4 y E es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxí, oxo, alquilo C_{1-8} , ciano, CF_3 , OCF_3 , alcoxi C_{1-8} y alcanilo C_{1-8}), o arilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-8} , CF_3 , ciano, hidroxí, alcanilo C_{1-8} y alcoxi C_{1-8});

o

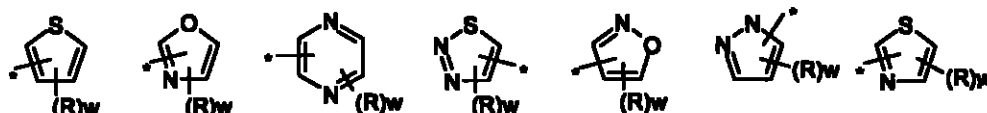


- en la que A es oxígeno o azufre, D es $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_tO-$ o $-O(CH_2)_t-$, en el que t es 0, 1, 2, 3 ó 4 y E es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxí, oxo, alquilo C_{1-8} , ciano, CF_3 , OCF_3 , alcoxi C_{1-8} y alcanilo C_{1-8}), o arilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-8} , CF_3 , ciano, hidroxí, alcanilo C_{1-8} y alcoxi C_{1-8}).

- Cuando E es arilo opcionalmente sustituido, puede ser, por ejemplo, un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros en el que uno o más, por ejemplo, 1 a 4 de los átomos en el anillo se reemplazan opcionalmente con un heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre (como por ejemplo fenilo o piridilo), en el que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, halógeno, alquilo C_{1-8} , CF_3 , ciano, hidroxí, alcanilo C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} ; o E puede ser, por ejemplo, un anillo aromático bicíclico de 9 a 10 miembros, en el que uno o más, por ejemplo, 1 a 4 de los átomos de carbono en el anillo opcionalmente se reemplazan por un heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre (como por ejemplo tetrahydrobenzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo o indolinilo), en el que el anillo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, halógeno, alquilo C_{1-8} , CF_3 , ciano, hidroxí, alcanilo C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} .

Los ejemplos de E incluyen:

- alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o tert-butilo;
- cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- 5 – fenilo (opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre CF_3 , ciano, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} y halógeno);
- anillos aromáticos monocíclicos de 3–7 miembros tales como:



- en los que w es 0, 1, 2, 3 ó 4 y R es oxo, halógeno, alquilo C_{1-6} , CF_3 , ciano, hidroxilo, alcanilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , en los que R se puede acoplar a cualquier átomo disponible, incluyendo cualquier átomo de nitrógeno; y

– anillos aromáticos bicíclicos de 6–10 miembros, tales como:

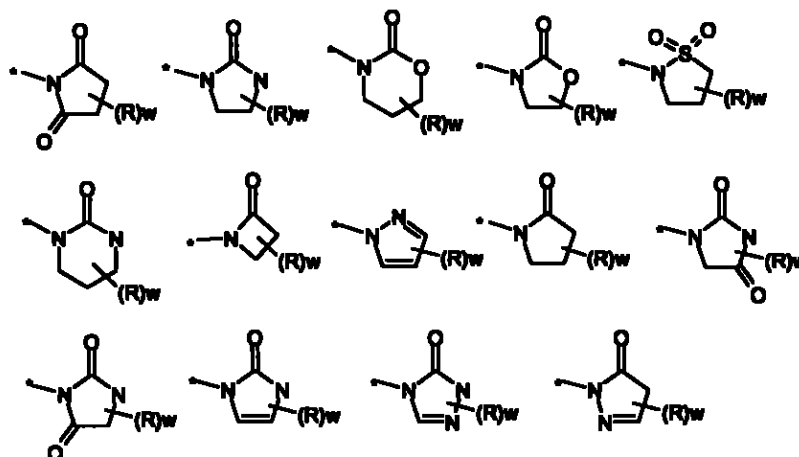


- en los que w es 0, 1, 2, 3 ó 4 y R es independientemente oxo, halógeno, alquilo C_{1-6} , CF_3 , ciano, hidroxilo, alcanilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , en los que R se puede acoplar a cualquier átomo disponible, incluyendo cualquier átomo de nitrógeno disponible.

- Cuando E es $-NR_9R_{10}$ (en el que R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilo), los ejemplos de E incluyen metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, tert-butilamino, pentilamino, neopentilamino, sec-pentilamino, n-pentilamino, isopentilamino, tert-pentilamino, hexilamino; dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, disec-butilamino, ditert-butilamino, dipentilamino, dineopentilamino, dihexilamino, butilmetilamino, isopropilmetilamino, etilisopropilamino, etilmetilamino; un monoarilamino tal como anilino; y un monoalquilo C_{1-6} -monoarilamino tal como $-N(CH_3)$ fenilo.

Cuando R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están acoplados R_3 y R_4 , forman un grupo heterocíclico de 3–7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido, pueden ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 4–6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes selec-

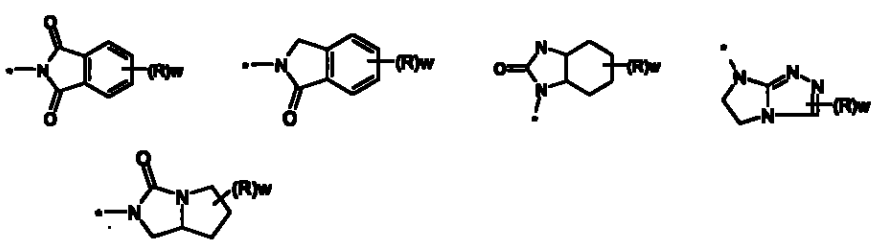
clonados entre oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, CF₃, alcoxi C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, arilo y arilalquilo C₁₋₆ (en el que el arilo y el arilalquilo C₁₋₆ además se sustituyen opcionalmente con uno o más de halógeno, oxo, alquilo C₁₋₆, ciano, CF₃, alcoxi C₁₋₆ o alcanoilo C₁₋₆). Los ejemplos incluyen:



5

en los que *w* es 0, 1, 2, 3 ó 4 y *R* es independientemente halógeno, oxo, alquilo C₁₋₆, ciano, CF₃, alcoxi C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, arilo o arilalquilo C₁₋₆ en el que el arilo y el arilalquilo C₁₋₆ además se sustituyen opcionalmente con uno o más, por ejemplo, 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C₁₋₆, ciano, CF₃, alcoxi C₁₋₆ y alcanoilo C₁₋₆. Los ejemplos de *R* incluyen halógeno, tal como fluoro o cloro; alquilo C₁₋₆, tal como metilo, etilo, propilo y/o isopropilo; alcoxi C₁₋₆, tal como metoxi o etoxi; arilo, tal como fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁₋₆, tales como metilo, etilo, propilo o isopropilo; y arilalquilo C₁₋₆, tal como piridilmetilo, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ tales como metilo, etilo, propilo o isopropilo. *R* puede estar acoplado a cualquier átomo disponible en los grupos anteriormente mencionados, incluyendo cualquier átomo de nitrógeno disponible.

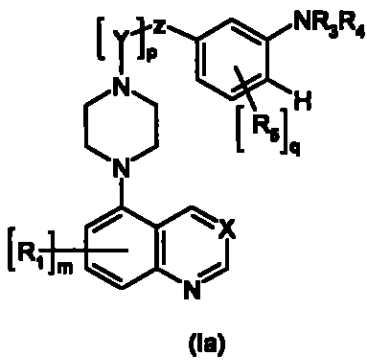
Cuando *R*₃ y *R*₄, junto con el átomo de nitrógeno al que se acoplan *R*₃ y *R*₄, forman un grupo heterocíclico de 8–11 miembros bicíclico opcionalmente sustituido, pueden ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 8–10 miembros bicíclico opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, CF₃, alcoxi C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, arilo y arilalquilo C₁₋₆ (en los que el arilo y el arilalquilo C₁₋₆ además se sustituyen opcionalmente por uno o más de halógeno, oxo, alquilo C₁₋₆, ciano, CF₃, alcoxi C₁₋₆ o alcanoilo C₁₋₆). Los ejemplos incluyen:



5 en los que w es 0, 1, 2, 3 ó 4, y R es independientemente halógeno, oxo, alqui-
lo C₁₋₈, ciano, CF₃, alcoxi C₁₋₈, alcanolio C₁₋₈, arilo o arilalquilo C₁₋₈, en el que el arilo y
el arilalquilo C₁₋₈ también se sustituyen opcionalmente por uno o más de halógeno,
oxo, alquilo C₁₋₈, ciano, CF₃, alcoxi C₁₋₈ o alcanolio C₁₋₈. Los ejemplos de R incluyen
halógeno, como fluoro o cloro, alquilo C₁₋₈, como metilo, etilo, propilo y/o isopropilo;
10 alcoxi C₁₋₈, como metoxi o etoxi; arilo, como fenilo o piridilo, cada uno de los cuales se
sustituye opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₈, como metilo, etilo, propilo o
isopropilo; y arilalquilo C₁₋₈, como piridimetilo, opcionalmente sustituido por uno o dos
grupos alquilo C₁₋₈ tales como metilo, etilo, propilo o isopropilo. Se ha de entender que
R se puede acoplar a cualquier átomo disponible de los grupos anteriormente mencio-
nados, incluyendo cualquier átomo de nitrógeno disponible.

15 En una realización, q puede ser 0. En otra realización, q es 1 y R₅ es halógeno,
tal como fluoro, acoplado al anillo fenilo de fórmula (I), en la posición *para*, al grupo -
NR₃R₄.

En una realización, los compuestos de la presente invención pueden tener una
fórmula general (Ia):

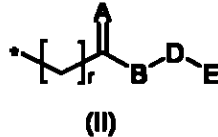


20

en la que:

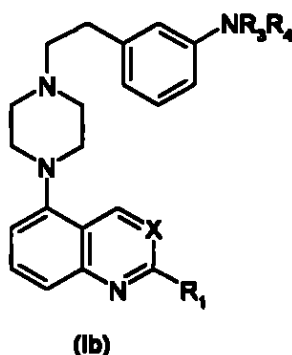
- R₁ es halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈ o haloal-
quilo C₁₋₈;
- m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

- X es N o CH;
 - p es 1, 2, 3 ó 4;
 - Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})-$ o $-\text{C}(\text{alquilo C}_{1-6})(\text{alquilo C}_{1-6})-$;
 - Z es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHOH}-$, $-\text{CHR}_6-$ o $-\text{CR}_6\text{R}_7-$, en el que R_6 y R_7 son inde-
- 5 pendentemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;
- R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sul-
- fonilo o un grupo que tiene la fórmula (II):



- en la que:
- 10
- r es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 - A es oxígeno o azufre;
 - B es un enlace simple o $-\text{NR}_8-$ en el que R_8 es hidrógeno, arilo o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , CF_3 , ciano, hidroxil, alcanilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;
- 15
- D es $-(\text{CH}_2)_t-$, $-(\text{CH}_2)_t\text{O}-$ o $-\text{O}(\text{CH}_2)_t-$, en el que t es 0, 1, 2, 3 ó 4; y
 - E es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxil, oxo, alquilo C_{1-6} , ciano, CF_3 , OCF_3 , alcoxi C_{1-6} o alcanilo C_{1-6}) o arilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , CF_3 , ciano, hidroxil, alcanilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}); o E es $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ (en el que R_9 y R_{10} independientemente se seleccionan entre hidrógeno, arilo y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , CF_3 , ciano, hidroxil, alcanilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6});
- 20
- o R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al que R_3 y R_4 están acoplados, se combinan para formar un grupo heterocíclico de 3–7 miembros monocíclico (opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes y que se seleccionan entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , ciano, CF_3 , alcoxi C_{1-6} y alcanilo C_{1-6});
- 25
- R_8 es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; y
 - q es 0, 1, 2, 3 ó 4.
- 30

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden tener una fórmula general (Ib):



en la que X, R₁, R₃ y R₄ son tal como se define para la fórmula (I).

5 Todas las características y realizaciones de fórmula (I) se aplican a las fórmulas (Ia) y (Ib), *mutatis mutandis*.

Los compuestos específicos de la presente invención incluyen los Ejemplos 1-170 (E1-E170) descritos a continuación. Por ejemplo, la presente invención proporciona:

- 10 • 3-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona;
- N-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)-N-fenilurea;
- N-[2-(metiloxi)fenil]-N-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)urea;
- 15 • 1-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)-2-imidazolidinona;
- 2,4-dimetil-N-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- N-(3-(1-hidroxi-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- 20 • 2-fluoro-N-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)benzamida;
- 3-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]propil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona;
- 25 • 3-(3-(2-[(2R)-2-metil-4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona;
- 1-metil-3-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)-2-

imidazolidinona;

- 1-(4-fluoro-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona;

5 • 3-(4-fluoro-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona;

- 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2,4-imidazolidindiona;

- 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;

10 • 1-metil-3-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;

- 4,4-dimetil-1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido de los mismos. Se ha de apreciar que para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán obvias para aquellos con experiencia en la técnica e incluyen aquellas descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, como las sales de adición

20 de ácido formadas con ácidos inorgánicos, p. ej., ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, hidroyódico, metafosfórico o fosfórico; y ácidos orgánicos, p. ej., ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, trifluoroacético, málico, láctico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, alcanforsulfúrico, isotiónico, múico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamolico), etansulfónico, pantoténico, esteárico, sulfinílico, algínico y galacturónico; y ácido arilsulfónico, por ejemplo

25 bencensulfónico, p-toluensulfónico, metansulfónico o naftalensulfónico; las sales de adición de ácido formadas con metales alcalinos y metales alcalino-térreos y bases orgánicas, como N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina y procaina; y sales internamente

30 formadas. Determinados compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido con menos de uno o uno o más equivalentes del ácido, por ejemplo para formar una sal de hidrocloreuro. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles. Las sales que tienen un

35 anión o catión fisiológicamente no aceptable se encuentran dentro del alcance de la

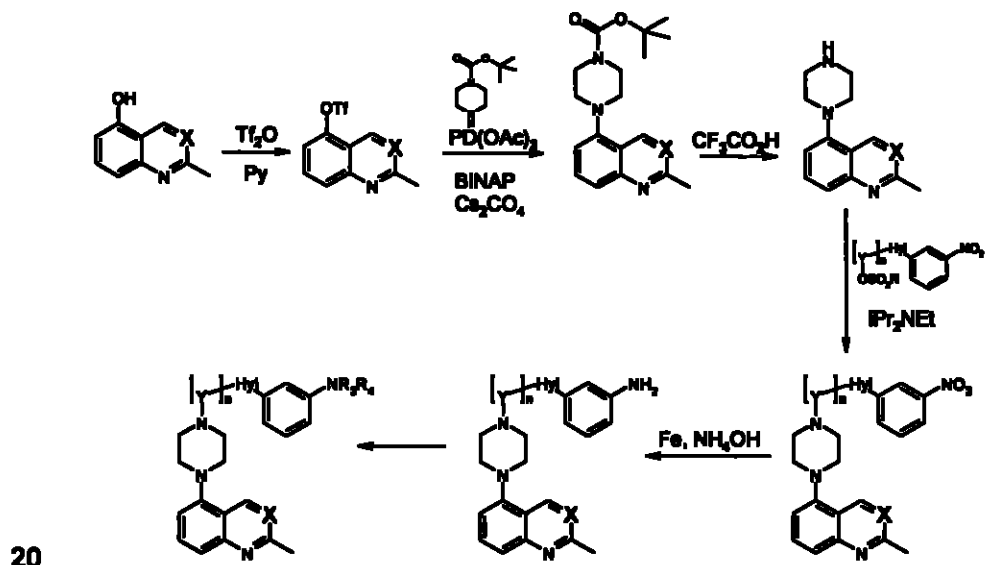
invención como intermediarios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina, y, si es en forma cristalina, opcionalmente se pueden hidratar o solvatar. La presente invención incluye dentro de su alcance hidratos o solvatos estequiométricos, como también compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o disolvente.

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas (p. ej., geométrica (o "*cis-trans*") de isómeros, estereoisómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a las mezclas de las mismas, incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse entre si a través de los métodos usuales o cualquier isómero determinado se puede obtener a través de síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualquiera de las formas tautoméricas y a las mezclas de las mismas. La presente invención incluye dentro de su alcance a todos esos isómeros, incluyendo mezclas.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente o mediante procedimientos análogos.

Una ruta de reacción para un compuesto de fórmula (I) en la que m es 1 y R₁ es metilo, p es 0, n es 0, y q es 0, es la siguiente:

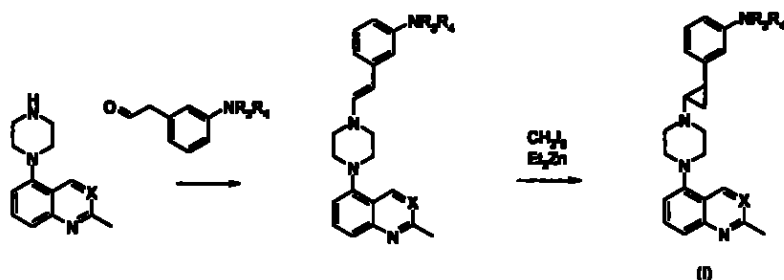


El esquema de reacción anteriormente expuesto se puede adaptar para preparar compuestos de fórmula (I), en la que m no sea 1, R₁ no sea metilo y en una posición que no sea la anteriormente ilustrada, y p, n y q no sean 0.

Los compuestos de fórmula (I), en la que Y y Z forman juntos un grupo cicloal-

quileno C_{3-7} , se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente o mediante procedimientos análogos a éstos.

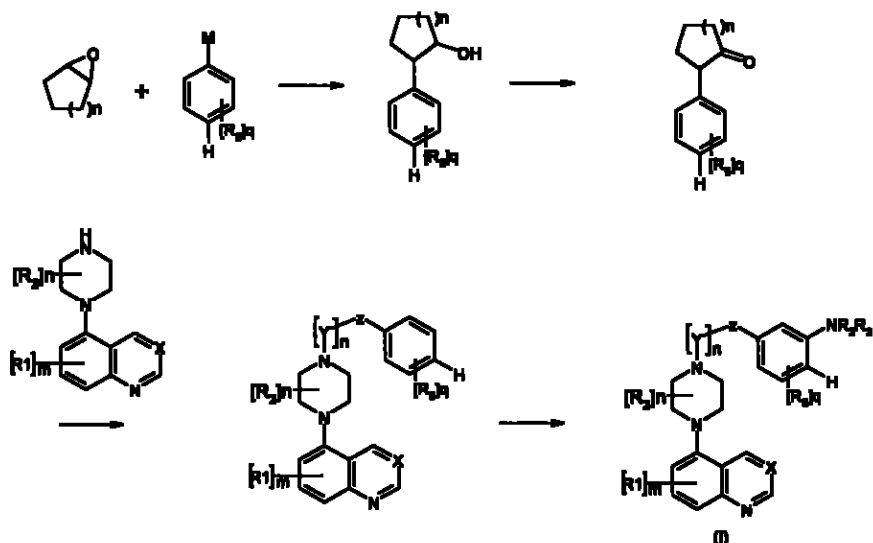
Una ruta de reacción típica para un compuesto de fórmula (I), en la que Y y Z forman juntos un grupo ciclopropileno, y en la que m es 1 y R_1 es metilo, p es 0, n es 0, y q es 0, es la siguiente:



en la que X, R_3 y R_4 son tal como se definió para la fórmula (I). Por lo tanto, el tratamiento de la piperazina anteriormente descrita con 2-arilacetaldehído produce una enamina, que se puede tratar bajo condiciones de reacción conocidas por aquellas personas con experiencia en la técnica, p. ej., reacción de ciclopropanación de Simmons-Smith, utilizando diyodoetano y dietilcinc, para producir compuestos de fórmula (I) en la que Y y Z forman juntos un grupo cicloalquileno C_{3-7} . El esquema de reacción anteriormente expuesto se puede adaptar para preparar compuestos de fórmula (I), en la que m no sea 1, R_1 no sea metilo y en una posición que no sea la anteriormente ilustrada, p, n y q no sean 0, e Y y Z formen un grupo cicloalquileno C_{3-7} que no sea ciclopropileno.

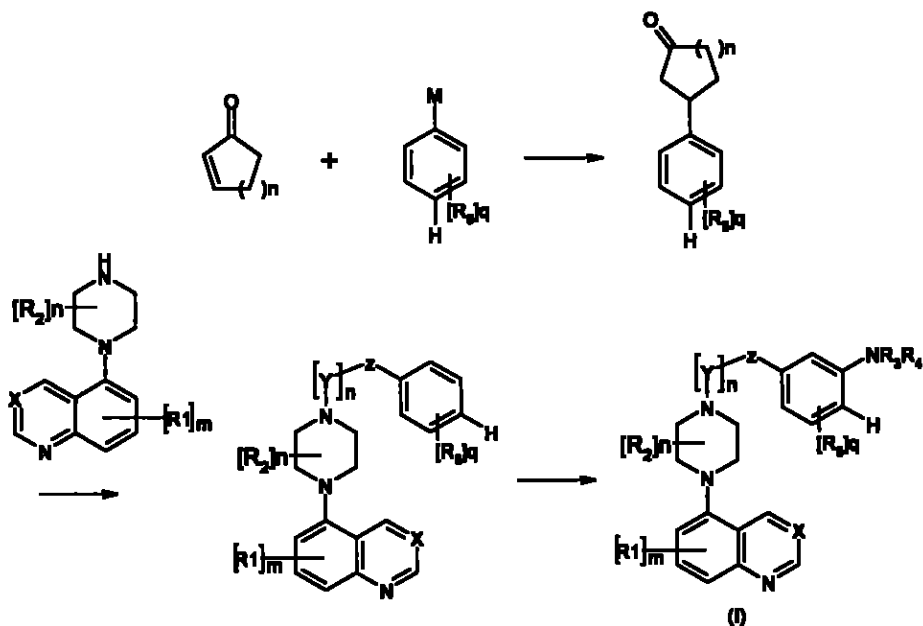
Alternativamente, la reacción de un nucleófilo aromático tal como el reactivo de Grignard ($M = MgX$) o arilitio ($M = Li$) con un epóxido de cicloalquilo (donde $n=0,1,2$), opcionalmente en presencia de un catalizador, p. ej., un cobre(I) haluro, puede proporcionar un alcohol intermedio, como se ilustra en el esquema siguiente. El alcohol convenientemente se puede convertir en acetona, usando un agente oxidante adecuado, p. ej., clorocromato de piridinio. La cetona puede luego transformarse en un compuesto de fórmula (I), utilizando los métodos descritos en el esquema previo.

15



El esquema anterior ilustra el caso en el que p es 0, pero se puede adaptar a casos en los que p no es 0.

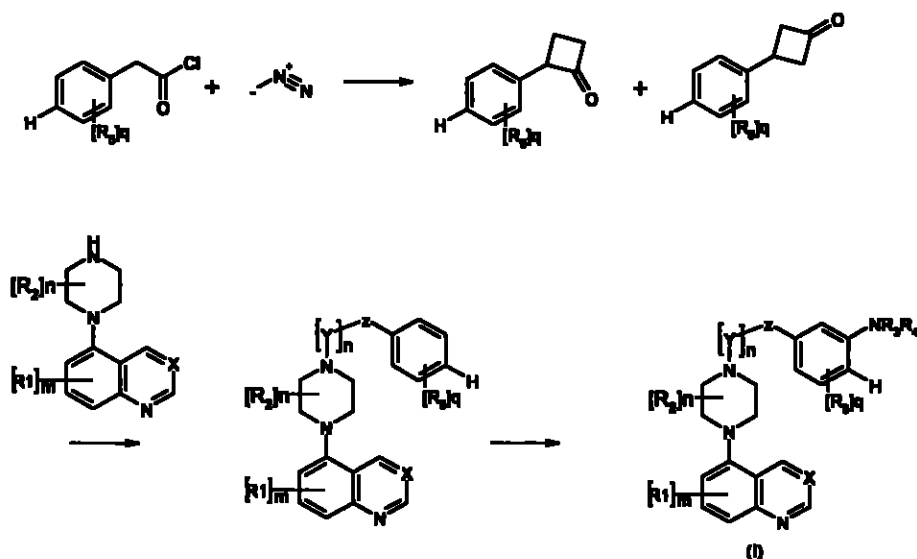
Alternativamente, la reacción de un nucleófilo aromático tal como un reactivo 5 de Grignard ($M = \text{MgX}$) o arlito ($M = \text{Li}$) con una cetona α,β -insaturada (donde $n=1,2$), en presencia de un catalizador, p. ej., un cobre(I) haluro, puede proporcionar un producto de cicloalquilcetona. La cetona puede luego transformarse en un compuesto de fórmula (I), utilizando los métodos ya descritos.



10 El esquema precedente ilustra el caso en el que p es 0, pero puede adaptarse para casos en los que p no es 0.

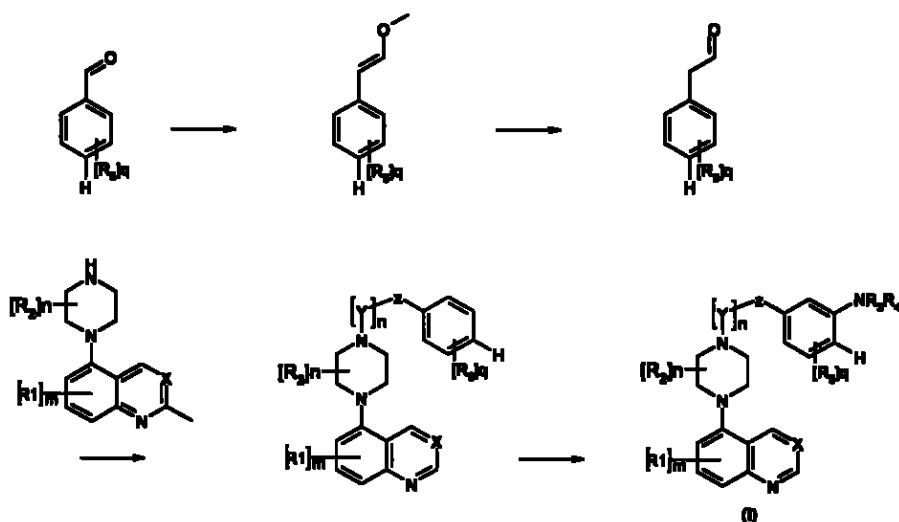
Alternativamente, el tratamiento de un cloruro de 2-fenil acetilto sustituido con

diazometano puede producir una mezcla regioisomérica de los derivados de 1,2 y 1,3-ciclobutylcetona (Synthesis, 1977, (6), 411). Los regioisómeros de cetona pueden luego transformarse en un compuesto de fórmula (I), utilizando los métodos ya descritos.



5 El esquema anteriormente expuesto ilustra el caso en el que p es 0, pero puede adaptarse para casos en los que p no es 0.

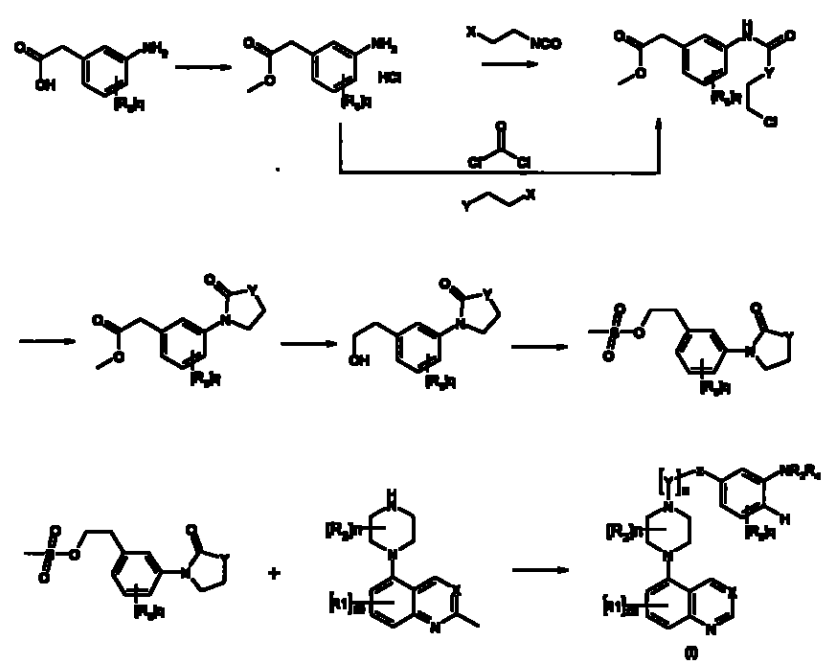
Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar de acuerdo con el esquema expuesto a continuación. La reacción de un benzaldehído sustituido con un reactivo tal como cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio en presencia de una base adecuada, p. ej., carbonato de potasio o metóxido de sodio o hidruro de sodio, produce un éter de enol. El éter de enol se puede hidrolizar bajo condiciones ácidas, p. ej., utilizando ácido clorhídrico acuoso opcionalmente en un co-disolvente adecuado tal como tetrahydrofurano, para producir un derivado de 2-fenilacetaldehído sustituido. El aldehído se puede acoplar de modo reductivamente a un compuesto de 5-(1-piperazinil)quinolina o quinazolina, utilizando condiciones familiares para aquellos con experiencia en la técnica, p. ej., utilizando triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio. El producto se puede convertir en un compuesto de fórmula (I), utilizando los métodos previamente descritos (si los sustituyentes aromáticos no incluyen ya un grupo de fórmula $-\text{NR}_3\text{R}_4$).



El esquema previamente expuesto ilustra el caso en el que p es 0, pero se puede adaptar a casos en los que p no es 0.

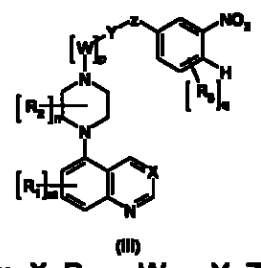
- Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema. La esterificación de un derivado de ácido 3-aminofenilacético bajo condiciones ácidas en un disolvente alcohólico, p. ej., cloruro de trimetilsililo en metanol, produce hidrocloruro de éster de acetato. La reacción del hidrocloruro de éster con un reactivo tal como 2-halo-etil-isocianato o un equivalente sintético del mismo, p. ej., adición secuencial de fosgeno (o equivalente, p. ej., carbonyldiimidazol, disuccinimidilcarbonato) y 2-haloetilamina ($Y=NH_2$) o 2-haloetanol ($Y=OH$), opcionalmente en presencia de una base, produce un intermediario en el que X es un grupo saliente tal como se definió previamente. El tratamiento del intermediario con una base fuerte, tal como hidruro de sodio, produce un producto ciclizado. La reducción del grupo éster con un reactivo adecuado, por ejemplo borohidruro de litio, produce un derivado de 3-fenil etanol sustituido. La conversión del grupo alcohol a un grupo saliente sulfonato, como por reacción con un anhídrido sulfónico o cloruro de sulfonilo, p. ej., cloruro de metansulfonilo, opcionalmente en presencia de una base adecuada, produce un compuesto, que puede convertirse en un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con los procedimientos previamente descritos.

18



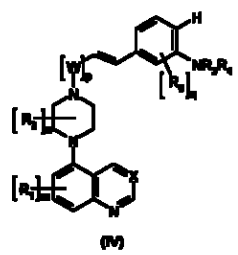
Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención provee un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedimiento comprende las etapas de:

- 5 (a) convertir un compuesto de fórmula (III):



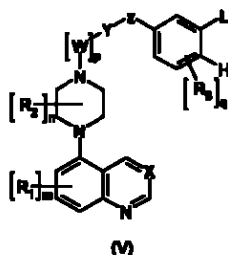
en la que R₁, m, X, R₂, n, W, p, Y, Z, R₅ y q son tal como se define para fórmula (I), o

- (b) para un compuesto de fórmula (I) en la que Y y Z forman un grupo ciclopropano, convertir un compuesto de fórmula (IV):



- 10 en la que R₁, m, X, R₂, n, W, p, R₃, R₄ y R₆ y q son tal como se define para la fórmula (I); o

(c) someter a reacción un compuesto de fórmula (V):



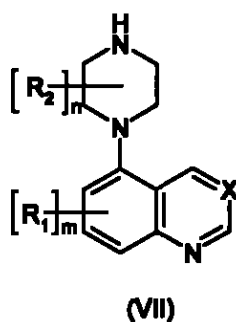
en la que R_1 , m , X , R_2 , n , W , p , Y , Z , R_5 y q son tal como se define para la fórmula (I), y L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (VI):

5

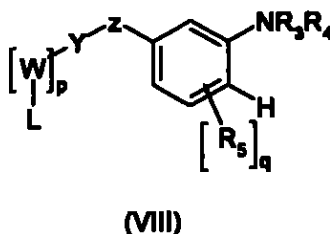


en la que R_3 y R_4 son tal como se define para la fórmula (I); o

(d) someter a reacción un compuesto de fórmula (VII):



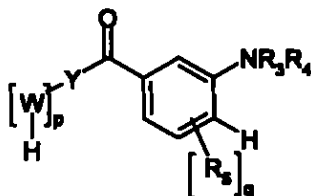
en la que R_1 , m , X , R_2 y n son tal como se define para la fórmula (I), con un



10 compuesto de fórmula (VIII):

en la que W , p , Y , Z , R_5 , q , R_3 y R_4 son tal como se define para la fórmula (I), y L es un grupo saliente; o

(e) para un compuesto de fórmula (I), en la que Z es $-CH(OH)-$, someter a reacción un compuesto de fórmula (VII) tal como se define en la etapa (d) con un compues-

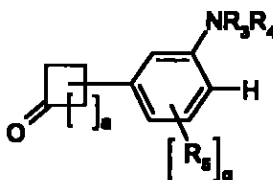


to de fórmula (XIII):

en la que W, p, Y, Z, R₅, q, R₃ y R₄ son tal como se define para la fórmula (I);

o

- 5 (f) para un compuesto de fórmula (I), en la que Y y Z forman un grupo cicloalquileno C₃₋₇, someter a reacción un compuesto de fórmula (VII) tal como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (XIV):

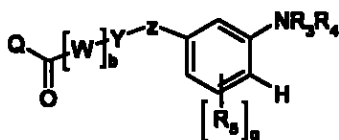


(XIV)

en la que R₅, R₂, R₃ y q son tal como se define para la fórmula (I), a es 0, 1, 2, 3 ó 4;

o

- 10 (g) para un compuesto de fórmula (I), en la que el grupo W o Y acoplado al nitrógeno en el grupo piperazina de fórmula (I) es CH₂ o CH(alquilo C₁₋₆), someter a reacción un compuesto de fórmula (VII), tal como se definió previamente, con un compuesto de fórmula (XV):



(XV)

- 15 en la que R₃, R₄, R₅, q, Z, Y y W son tal como se define para la fórmula (I), b es 0, 1 ó 2 y Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

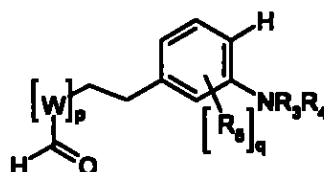
y a partir de allí opcionalmente para cualquiera de las etapas (a) a (g):

- eliminar cualquier grupo protector y/o
- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) y/o
- 20 • formar una sal farmacéuticamente aceptable.

En la etapa (a), se convierte un compuesto de fórmula (III) para formar un compuesto de fórmula (I) mediante reacciones de reducción estándar conocidas por aquellas personas experimentadas, por ejemplo, mediante reacción con hierro y NH₄OH para formar un compuesto de fórmula (I), en la que R₃ y R₄ son ambos hidrógeno. Di-

chos compuestos pueden luego convertirse a otros compuestos de fórmula (I), tal como se describe a continuación. Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente, mediante métodos conocidos en la literatura o mediante procedimientos análogos a éstos.

- 5 Un compuesto de fórmula (I), en la que Y y Z forman un grupo ciclopropileno, se puede elaborar mediante la etapa (b), por conversión de un compuesto de fórmula (IV). Como se observó anteriormente, la reacción de conversión puede ser, por ejemplo, una reacción de Simmons-Smith. Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente, mediante métodos
10 conocidos en la literatura o mediante procedimientos análogos a éstos. Por ejemplo,



(XVI)

los compuestos de fórmula (IV) se pueden elaborar sometiendo a reacción un compuesto de fórmula (VII), tal como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (XVI):

en la que p, W, R₃, R₄, R₅ y q son tal como se definió para la fórmula (I).

- 15 En la etapa (c), se hace reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI). La reacción puede tener lugar bajo condiciones conocidas por aquellos con experiencia en la técnica, por ejemplo, opcionalmente en presencia de un catalizador a base de cobre. Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente, a través de métodos conocidos
20 en la literatura o a través de procedimientos análogos.

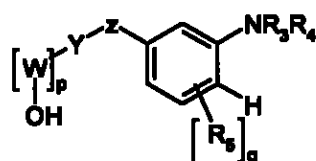
- En la etapa (d), se somete a reacción un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII). Las condiciones de reacción adecuadas para la etapa (d) incluyen el uso de una base, por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona con calentamiento opcional de la reacción a una temperatura comprendida entre 30 y 200 °C, preferentemente entre 50 y 150 °C.
25

- Los grupos salientes adecuados para sustitución nucleófila alifática (J. March, Advanced Organic Chemistry, 4ª Edición, John Wiley and Sons, 1992, pp. 351-356) incluyen, aunque sin limitarse a ello: haluros, p. ej., cloro, bromo, iodo; sulfato; ésteres
30 de sulfonato, p. ej., tosilato, brosilato, nosilato y mesilato; dialquilfosfatos; iones de

oxonio; percloratos, betilatos (ésteres de amonioalcanosulfonato); ésteres de sulfonato activados, p. ej., fluorosulfonato, triflato, nonaflato y treslato; iones de halonio; ditosilamina; y sales de 1-piridinio.

Los grupos salientes adecuados para sustitución aromática (J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª Edición, John Wiley and Sons, 1992, pp. 652-653) incluyen, aunque sin limitarse a ello: haluros, p. ej., fluoro, cloro, bromo, iodo; trialkilamonio; diazo; sulfato; ésteres de sulfonato, p. ej., tosilato, brosilato, nosilato y mesilato fenilsulfanilo, pñenilsulfonilo; ésteres de sulfonato activado, p. ej., fluorosulfonato, triflato, nonaflato y treslato; fosfato; dialquifosfato; nitro; alcoxi; ariloxi; alquilsulfonilo; y alquilsulfanilo.

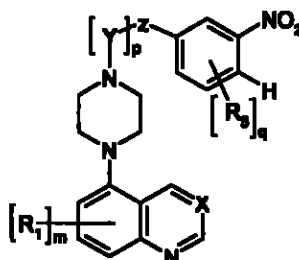
Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar, por ejemplo, convirtiendo un compuesto de fórmula (XVII):



(XVII)

en la que W, p, Y, Z, R3, R4, R5 y q son tal como se define para la fórmula (I), para introducir el grupo saliente L, por ejemplo, sometiendo a reacción con MeSO2Cl.

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia), tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedimiento comprende la etapa de someter a reacción un compuesto de fórmula (XVIII):

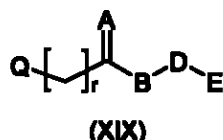


(XVIII)

en la que R1, m, X, Y, p, Z, R3 y q son tal como se define para la fórmula (Ia) ya

expuesta, conteniendo el/los compuesto/s, grupo/s funcional/es apropiado/s capaz/ces de reaccionar con un compuesto de fórmula (XVIII) para formar un compuesto de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente, mediante métodos conocidos en la literatura o mediante procedimientos análogos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I), utilizando técnicas estándar. Por ejemplo, y a modo ilustrativo más que limitante, las reacciones de posible conversión incluyen acilación, con un agente de acilación apropiado tal como cloruro de acetilo, alquilación, usando un reactivo de alquilación apropiado tal como yoduro de metilo y sulfonilación, utilizando un agente de sulfonación tal como anhídrido metansulfónico. Por ejemplo, para un compuesto de fórmula (I) en la que R_3 y R_4 son independientemente alquil C_{1-8} sulfonilo, se puede someter a reacción un compuesto de fórmula (I) en la que R_3 y R_4 son ambos hidrógeno, con un cloruro de alquil C_{1-8} sulfonilo. Para un compuesto de fórmula (I) en la que R_3 y R_4 son independientemente fórmula (II), se puede someter a reacción un compuesto de fórmula (I) en la que R_3 y R_4 son ambos hidrógeno con un compuesto de fórmula (XIX):



en la que r , A, B, D y E son tal como se define para la fórmula (II) anteriormente expuesta, y Q es un grupo saliente adecuado tal como cloro o es $-\text{OH}$ cuando r es cero. Para obtener un compuesto de fórmula (I) en la que B es $-\text{NR}_6$, se puede usar un isocianato o isotiocianato apropiado. Por otra parte, para los compuestos de fórmula (I) en los que R_3R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están acoplados R_3 y R_4 , forman un grupo heterocíclico de 3-7 miembros monocíclico, se puede utilizar un cloroformato o un isocianato apropiado para someter a reacción con un compuesto de fórmula (I) en la que R_3 y R_4 son ambos hidrógeno.

Aquellas personas con experiencia en la técnica apreciarán que puede ser necesario proteger ciertos sustituyentes reactivos durante algunos de los procedimientos mencionados. Se pueden usar técnicas de protección y desprotección estándar, como aquellas descritas en Greene T.W. *Protective groups in organic synthesis*, Nueva York, Wiley (1981). Por ejemplo, se pueden proteger aminas primarias como derivados de tritilo, ftalimida, bencilo, t-butiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo o tritilo. Los grupos ácido

carboxílico se pueden proteger como ésteres. Los grupos aldehído o cetona se pueden proteger como acetales, cetales, tioacetales o tiocetales. La desprotección de dichos grupos se logra usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, los grupos protectores tales como t-butiloxycarbonilo se pueden eliminar
 5 utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano, éter dietílico, isopropanol o sus mezclas.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar convencionalmente por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

Las afinidades de los compuestos de la presente invención hacia receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} se pueden determinar a través del siguiente ensayo. Se
 10 HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} se pueden determinar a través del siguiente ensayo. Se homogeneizan células CHO que expresan los receptores 5-HT_{1A} (4×10^7 células/ml) en tampón Tris y se almacenan en alícuotas de 1 ml. Las células CHO que expresan los receptores 5-HT_{1B} (4×10^7 células/ml) se homogeneizan en tampón Tris y se almacenan en alícuotas de 1,5 ml. Las células CHO que expresan los receptores 5-
 15 HT_{1D} (1×10^8 /ml) se homogeneizan en tampón Tris y se almacenan en alícuotas de 1 ml. Se incuba 0,4 ml de una suspensión celular con [³H]-5-HT (4nM) para los receptores 5-HT_{1B/1D} y [³H]WAY100635 (1nM) para los receptores 5-HT_{1A} en tampón Mg HCl Tris (pH 7,7) y el fármaco de prueba, a 37°C durante 45 minutos. Cada fármaco de prueba se prueba a 10 concentraciones (0,01 mM a 0,3 nM de concentración final),
 20 con unión no específica definida utilizando 0,01 mM 5-HT. El volumen total del ensayo es 0,5 ml. Se detiene la incubación mediante filtración rápida, utilizando un *Packard Filtermate* y radioactividad medida por un contador de centelleos *Topcount*. Se calculan los valores pK_i a partir del IC₅₀ generado por un programa de ajuste de curvas por mínimos cuadrados.

25 Alternativamente, la potencia funcional se puede medir a través del siguiente protocolo de unión GTPγS. Las células usadas en el estudio son células de Ovario de Hámster Chino (*Chinese Hamster Ovary* o CHO), Riñón de Embrión Humano (*Human Embryo Kidney* o HEK293). Las células se transfectaron con codificación de ADN para receptores humanos.

Línea celular

HEK293_5-HT_{1A}

CHO_5-HT_{1B}

CHO_5-HT_{1D}

Los compuestos se disolvieron inicialmente en 100% Dimetilsulfóxido a una concentración de 10mM. Se llevó a cabo un dilución de fármacos en serie en 100% Dimetilsulfóxido, utilizando un *Biomek FX*. La concentración final superior del compuesto fue de 3μM en el ensayo. El compuesto a 1,0% del volumen total del ensayo (VTE) se agregó a una placa de ensayo de 384 pocillos sólida blanca (Costar). Se agregaron 50% del VTE de membranas preacopladas (durante 90 minutos @ TA), 5μg/pocillo y perlas de Aglutinina de Germen de Trigo-Poliestireno para el Ensayo de Proximidad de Escintilación (RPNQ0260 Amersham International), 0, 25mg/pocillo, en 20mM HEPES pH 7,4, 100mM NaCl, 3mM MgCl₂ y 10μM GDP. La tercera adición fue una adición de 20% del VTE de cualquiera de los tampones, formato agonista, o concentración final del ensayo EC₅₀ (FAC) de agonista, 5HT formato antagonista, preparados en tampón de ensayo. El ensayo comenzó con la adición de 29% VTE de GTPγS 0,38nM FAC. Después de todas las adiciones, se incubaron las placas de ensayo a TA durante 2 –3 horas. Las placas de ensayo se contaron en un *Viewlux*, filtro 613/55 durante 5 minutos. Las placas de ensayo se leyeron entre 2–6 horas después de la adición final.

Se probaron los compuestos del Ejemplo que se expone a continuación y se descubrió que tienen valores pK_i > 6,0 en receptores 5-HT_{1A}, muchos de los cuales muestran una afinidad considerablemente superior (con valores pK_i comprendidos entre 8,0 – 10,0). Ciertos compuestos de la presente invención también demuestran afinidad hacia receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}.

La actividad intrínseca de los compuestos de la presente invención se puede determinar de acuerdo con el siguiente ensayo. Membranas celulares HEK293 que expresan establemente los receptores 5-HT_{1A} humanos y membranas celulares de CHO que expresan establemente los receptores 5-HT_{1B} humanos se homogeneizan en tampón HEPES/EDTA y se almacenan en alícuotas de 1ml, y se llevan a cabo estudios de unión a [³⁵S]GTPγS, esencialmente como lo describen Lazareno *et al.*, (Life Sci., 1993, 52, 449) con algunas modificaciones menores. Las membranas de las células 10⁶ se pre-incuban a 30°C durante 30 minutos en 20 mM tampón HEPES (pH 7,4) en presencia de MgCl₂ (3 mM), NaCl (100 mM), GDP (10 μM) y ascorbato (0,2 mM), con o sin compuestos de prueba. La reacción se inicia por la adición de 50 μl de [³⁵S]GTPγS (100 pM, concentración del ensayo) seguida de 30 minutos adicionales de incubación a 30°C. Se determina la unión no específica, utilizando GTPγS (20 μM) agregado antes que las membranas. La reacción se termina mediante filtración rápida,

a través de filtros Whatman grado GF/B, seguida de 5 lavados con 1 ml de tampón HEPES (20 mM) /MgCl₂ (3 mM) enfriado con hielo. La radioactividad se mide utilizando espectrometría de centelleo líquido. A este procedimiento se lo denomina de aquí en más ensayo funcional [³⁵S]GTP_γS.

- 5 Se ha descubierto, utilizando el ensayo funcional [³⁵S]GTP_γS, que ciertos compuestos de fórmula (I) parecen ser antagonistas a receptores del tipo 5-HT₁ mientras que otros parecen ser agonistas inversos, agonistas o agonistas parciales.

- La eficacia de los compuestos de la presente invención para inhibir la recaptación de serotonina se puede medir en un ensayo de captación de 5-HT por medición de captación de [³H]-5-HT en células LLCPK que expresan transportadores de serotonina de seres humanos o de ratas. En síntesis, las células se recolectan y se colocan en placas de 96 pocillos (10.000 células por pocillo). 24 horas después, las células se lavan 2 veces con HBSSH (disolución balanceada de sales de Hanks + 20mM HEPES). Se agregan 50 ul del compuesto o vehículo de prueba a cada pocillo y se incuba durante 10 min. Posteriormente, se agrega [³H]5-HT (25nM concentración final) y la mezcla de prueba se incuba durante otros 7 min. La reacción se termina por aspiración de la mezcla de prueba y las células se lavan 6 veces con HBSSH. Se agregan 50 ul del cóctel de centelleo (Microscint-20, Packard) a las células y se sellan las partes superior e inferior de la placa. Las placas se leen 30 min después en un Packard TopCount.

- Alternativamente: la potencia de los compuestos para unirse al sitio de recaptación de serotonina se puede evaluar utilizando ensayos de unión [³H] citalopram realizados en células de riñón porcino epiteliales recombinantes establemente transfectadas con SERT de seres humanos (hSERT/LLCPK). Las células se desarrollaron en placas Petri de 500cm². A 80% de confluencia, las células se recolectaron en disolución salina de tampón fosfato (PBS) que contenía 5mM EDTA y se centrifugaron en 900 g durante 8 min a 4°C. El sedimento se homogeneizó en 30-50 volúmenes del tampón de ensayo (50mM Tris, 120mM NaCl, 5mM KCl, 10μM Pargyline, 0,1% Ascorbato (pH=7,7)) y se centrifugó en 48000 g durante 20 min a 4°C. El sedimento se resuspendió en el mismo volumen y, después de la incubación a 37°C durante 20 min, se centrifugó como anteriormente y finalmente se vertió en alícuotas a ~0,2 mg proteína/ml en el tampón de ensayo frío. Los ensayos de unión [³H]citalopram consistieron en 100 μl del compuesto de prueba, tampón de ensayo (para definir la unión total) o en una concentración final de 10 μM paroxetina (para definir la unión no específica), 100

5 µl de [3H]Citalopram a una concentración final de 0,25nM y 200 µl de membranas diluidas en tampón de ensayo a una concentración de 2 µg/pocillo de proteína. Las membranas se agregaron últimas para iniciar la reacción y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción luego se detuvo mediante filtración rápida a través de una placa de 96 filtros GF/B pre-embebida en 0,5% polietilimina (PEI), usando un colector de células *Packard*. La placa de 96 filtros se lavó 3 veces con 1 ml/pocillo de 0,9% disolución fría de NaCl y se contó la radioactividad en un *Packard TopCount*.

10 Se descubrió que algunos de los compuestos del Ejemplo probados de acuerdo con este ensayo de captación tienen una potencia en el sitio de captación de pIC₅₀ de > 6,0.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de uso en el tratamiento de ciertas enfermedades del SNC, como depresión (cuyo término incluye depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos importantes simples o recurrentes con o sin rasgos psicóticos, rasgos catatónicos, rasgos melancólicos, rasgos atípicos o comienzo de postparto, alteraciones afectivas estacionales y distimia, trastornos depresivos resultantes de una condición médica general, incluyendo, aunque sin limitarse a ello, infarto de miocardio, diabetes, aborto espontáneo o provocado, trastornos de la ansiedad (que incluyen ansiedad generalizada y ansiedad social), esquizofrenia, trastornos de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, dolor (particularmente dolor neuropático), trastornos de memoria (incluyendo demencia, trastornos amnésicos y deterioro de la memoria asociado con la vejez), trastornos de conductas alimenticias (incluyendo anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), disfunción sexual, trastornos del sueño (incluyendo disturbios del ritmo circadiano, disomnia, insomnio, apnea del sueño y narcolepsia), retiro de abuso de drogas (tales como cocaína, etanol, nicotina, benzodiacepinas, alcohol, cafeína, fenciclidina y compuestos del tipo fenciclidina, opiáceos tales como cannabis, heroína, morfina, hipnóticos sedantes, amfetamina o fármacos relacionados con amfetamina, como dextroamfetamina, metilamfetamina o una combinación de las mismas), alteraciones motoras como enfermedad de Parkinson, demencia en la enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo inducido por neurolepticos y discinesia oral tardía, como también otros trastornos psiquiátricos y determinadas alteraciones gastrointestinales, como síndrome del intestino irritable. Los compuestos pueden ser también útiles para tratar tumores, como tumores de próstata.

30 Se ha de entender que "tratamiento", tal como se utiliza en la presente, incluye profilaxis como también alivio de síntomas establecidos.

Por lo tanto, la invención provee además un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como una sustancia terapéutica, en particular en el tratamiento de enfermedades del SNC tales como depresión (cuyo término incluye depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos importantes simples o recurrentes con o sin rasgos psicóticos, rasgos catatónicos, rasgos melancólicos, rasgos atípicos o comienzo de postparto, alteraciones afectivas estacionales y distimia, trastornos depresivos resultantes de una condición médica general incluyendo, aunque sin limitarse a ello, infarto de miocardio, diabetes, aborto espontáneo o provocado, trastornos de ansiedad (que incluyen trastornos de ansiedad generalizada y de ansiedad social), esquizofrenia, trastornos de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, dolor (particularmente dolor neuropático), trastornos de memoria (incluyendo demencia, trastornos amnésicos y deterioro de la memoria asociado con la vejez), trastornos de conductas alimenticias (incluyendo anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), disfunción sexual, trastornos del sueño (incluyendo disturbios del ritmo circadiano, disomnía, insomnio, apnea del sueño y narcolepsia), retiro de abuso de drogas (tales como cocaína, etanol, nicotina, benzodiacepinas, alcohol, cafeína, fenciclidina y compuestos del tipo fenciclidina, opiáceos como cannabis, heroína, morfina, hipnóticos sedantes, anfetamina o drogas relacionadas con anfetamina tales como dextroanfetamina, metilamfetamina o una combinación de las mismas), alteraciones motoras tales como mal de Parkinson, demencia en la enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo inducido por neurolepticos y discinesia oral tardía, como también otros trastornos psiquiátricos y determinadas alteraciones gastrointestinales como síndrome del intestino irritable y tumores tales como tumores de próstata.

En particular, la invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como una sustancia terapéutica en el tratamiento de depresión y/o ansiedad.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otras sustancias activas tales como antagonistas de 5HT₃, antagonistas de serotonina, antagonistas de NK-1, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de recaptación de noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos y/o antidepresivos dopaminérgicos.

Los antagonistas de 5HT₃ adecuados que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo ondansetron, granisetron, metoclopramida.

Los agonistas de serotonina adecuados que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen sumatriptan, rauwolscine, yohimbina, metoclopramida.

5 Los SSRI adecuados que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina, zimeldina.

Los SNRI adecuados que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la invención incluyen venlafaxina y reboxetina.

10 Los antidepresivos tricíclicos adecuados que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la invención incluyen imipramina, amitriptilina, clomipramina y nortriptilina.

Los antidepresivos dopaminérgicos adecuados que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la invención incluyen bupropion y amineptina.

15 Se apreciará que los compuestos de la combinación o composición se pueden administrar simultánea (ya sea en las mismas o diferentes formulaciones farmacéuticas), separada o secuencialmente.

20 La invención provee además un método para el tratamiento de las enfermedades previamente mencionadas en mamíferos, incluyendo seres humanos, que comprende administrar a la víctima una cantidad terapéuticamente segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para uso en el tratamiento de los trastornos ya mencionados.

25 Con el fin de utilizar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. La presente invención también provee una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 En otro aspecto, la presente invención provee un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el procedimiento mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar mediante mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, usualmente se adapta para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede tener la for-

ma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, grageas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infusibles o supositorios. En general, se prefieren las composiciones que se administran oralmente.

Los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden ser de forma para dosificación unitaria y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de hidrógeno de calcio); lubricantes para formación de comprimidos (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (p. ej., almidón de patata o glicolato de almidón de sodio); y agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden estar recubiertos de acuerdo con métodos conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden tener la forma de, por ejemplo, soluciones, emulsiones, jarabes, elixires, suspensiones acuosas u oleosas, o pueden tener la forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos adicionales tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o acacia), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles, p. ej., aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (p. ej., metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico), y, si se desea, saborizantes o colorantes, sales de tampón y agentes edulcorantes, según sea apropiado. Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para producir liberación controlada del compuesto activo.

Para administración parenteral, las formas de dosificación unitaria de fluidos se prepararan utilizando un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitaria, p. ej., en ampollas o en dosis múltiples, utilizando un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante agregado. Las composiciones pueden adquirir formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede tener forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril sin contenido de pirógeno, antes del uso. El compuesto, dependiendo del vehi-

culo y de la concentración utilizada, se puede ya sea suspender o disolver en el vehículo. Al preparar soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección esterilizarse con filtro antes de verse a un vial o ampolla y sellar. Ventajosamente, los adyuvantes tales como anestesia local, conservantes y agentes tampón se disuelven en el vehículo. Para aumentar la estabilidad, la composición se puede congelar después de verse al vial y el agua se puede eliminar al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente en el mismo modo, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no se puede lograr por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición, para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y en general también contener uno o más agentes emulsionantes, agentes de estabilización, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprenda uno o más agentes de dispersión, agentes de estabilización, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. También pueden contener un conservante.

Los compuestos de la invención también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contengan bases de supositorios convencionales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de la invención también se pueden formular como preparaciones de liberación retardada. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implante (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Para administración intranasal, los compuestos de la invención se pueden formular como soluciones para administración vía un dispositivo de dosificación regulado o unitario adecuado o alternativamente como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para administración, usando un dispositivo de administración adecuado. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de liberación prolongada o rectal, o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación (ya

sea a través de la boca o de la nariz).

Los compuestos de la invención se pueden formular para administración tópica en forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, óvulos, aerosoles o gotas (p. ej., gotas para ojos, oídos o nariz). Los ungüentos y las cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o de gelificación adecuados. Los ungüentos para administración a los ojos se pueden elaborar en un modo estéril, utilizando componentes esterilizados.

La composición puede contener entre 0,1% y 99% en peso, preferentemente entre 10 y 60% en peso del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto utilizada en el tratamiento de las enfermedades previamente mencionadas variará en el modo usual con la gravedad de las enfermedades, el peso de la víctima y otros factores similares. No obstante, como guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden estar comprendidas entre 0,05 y 1000 mg, más adecuadamente entre 1,0 y 200 mg, y dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día. Dicha terapia se puede extender por una cantidad de semanas o meses.

Todas las publicaciones, incluyendo, aunque sin limitarse a patentes y solicitudes de patentes citadas en esta memoria, se incorporan en la presente por referencia, como si se indicara que cada publicación se incorporara específica e individualmente por referencia en la presente como en su totalidad.

Las Preparaciones y los Ejemplos expuestos a continuación ilustran los compuestos de la presente invención y la preparación de los mismos.

Descripción 1

Trifluorometansulfonato de 2-metil-5-quinolinilo (D1)

Una disolución de 2-metil-quinolin-5-ol (2,5 g; 1 eq) en diclorometano (25 ml) y piridina (6,4 ml; 5 eq) se enfrió hasta 0°C y se añadió anhídrido trifluorometansulfónico (4,2 ml; 1,6 eq) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 1 h, luego se vertió en agua (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía "flash", eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano (4/6) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 92% (4,2 g).

MS; (ES) m/z: 292,3 [MH⁺]. C₁₁H₉F₃NO₃S requiere 291.

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 8,05 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,64 (t, 1H), 7,48 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 2,48 (s, 3 H).

Descripción 2**4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D2)**

Se adicionaron 1-piperazincarboxilato de ter-butilo (1,6 g; 1,2 eq), carbonato de cesio (1,7 g; 1,5 eq), acetato de paladio (0,33 g; 0,14 eq) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,97 mg; 0,15 eq) a una disolución de trifluorometansulfonato de 2-metil-5-quinolinilo (D1) en tolueno (20 ml) bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 8 horas. La reacción se neutralizó a temperatura ambiente utilizando una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (15 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía "flash", eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano (3/7) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 62% (1,4 g).

MS; (ES) m/z: 328,4 [MH]⁺. C₁₉H₂₈N₃O₂ requiere 327.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,40 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,61 (t, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 3,89 (bs, 4 H), 3,03 (bs, 4 H), 2,74 (s, 3 H), 1,51 (s, 9 H).

Descripción 3**2-Metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D3)**

Se agitó 4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D2) (1,1 g) en una disolución al 25% de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se desaló por medio de un cartucho SCX de 20 g para dar el compuesto del título con un rendimiento de 96% (0,74 g).

MS; (ES) m/z: 228,4 [MH]⁺. C₁₄H₁₇N₃ requiere 227.

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 8,34 (d, 1 H), 7,57 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 2,93 (bm, 8 H), 2,62 (s, 3 H).

Descripción 4**Metansulfonato de 2-(3-nitrofenil)etilo (D4)**

Se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0,28 ml) a una disolución agitada de 2-(3-nitrofenil)etanol (0,5 g; 1 eq) en diclorometano (3 ml) y trietilamina (0,5 ml; 1,2 eq) a 0°C bajo una atmósfera inerte. Se dejó que la disolución llegara a la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía "flash", eluyendo con un gradiente de diclorometano a diclorometano/MeOH (98/2) para dar el compuesto del título con un rendimiento de

84% (0,62 g).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,15 (m, 2 H), 7,53 (m, 2 H), 4,45 (t, 2 H), 3,15 (t, 2H), 2,92 (s, 3 H).

Descripción 5

5 2-Metil-5-{4-[2-(3-nitrofenil)etil]-1-piperazinil}quinolina (D5)

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,8 ml; 5 eq) a una disolución de 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D3) (0,2 g; 1 eq) y metansulfonato de 2-(3-nitrofenil)etilo (D4) (0,22; 1 eq) en dimetilformamida (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 10 horas. La disolución oscura se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (3 ml) y salmuera (1 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía "flash", eluyendo con un gradiente de diclorometano a diclorometano/MeOH (98/2) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 64% (0,21 g).

15 MS; (ES) m/z: 228,4 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ requiere 376.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,35 (d, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,45 (t, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 3,10 (mt, 4 H), 2,95 (bm, 2 H), 2,75 (bm, 6 H), 2,70 (s, 3 H).

Descripción 6

20 3-{2-[4-{2-Metil-5-quinolinil}-1-piperazinil]etil}anilina (D6)

Se adicionó gota a gota una disolución de 2-metil-5-{4-[2-(3-nitrofenil)etil]-1-piperazinil}quinolina (D5) (0,14 g; 1 eq) en metanol (3 ml) a una suspensión de hierro en polvo (0,07 g; 3,2 eq) y cloruro de amonio (0,1 g; 5,3 eq) en agua (3 ml). Los reaccionantes se calentaron a reflujo durante 8 horas, añadiendo cantidades adicionales de hierro en polvo (total 0,07 g; 3,2 eq) y cloruro de amonio (total 0,1 g; 5,03 eq) en 3 partes durante la reacción. La mezcla de reacción se filtró utilizando un filtro Millipore. El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (5 ml) y una disolución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (2 ml), se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida obteniendo el compuesto del título con un rendimiento de 84% (0,11 g).

30 MS; (ES) m/z: 347,4 $[\text{MH}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4$ requiere 348.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,35 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,55 (t, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 6,65 (md, 1 H), 6,55 (m, 2 H), 3,65 (bs, 2 H), 3,15 (t, 4 H), 2,80 (m, 4 H), 2,75 (s, 3 H), 2,70 (m, 4 H).

35 Descripción 7

***N*-Metil-3-[2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil]anilina (D7)**

Se cargó dihidrocloruro de (3-[2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil]fenil)carbarnato de propilo (E47) (0,065 mmol) en un cartucho SPE (SCX) y se eluyó con una disolución de amoníaco en MeOH para obtener la correspondiente base libre (0,0618 mmol). Esto se disolvió luego en tetrahidrofurano (1 ml) y se trató con LiAlH_4 (3 equiv.). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 3 h. Luego se vertió la mezcla de reacción en NH_4Cl ac. a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto
 5 bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) utilizando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2) como eluyente para dar el compuesto del título con un rendimiento de 43%.

MS: (ES/+) m/z : 361 $[\text{MH}^+]$. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4$ requirió 360.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,35 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,15–7,00 (2H, m), 6,55 (1H, d), 6,50–6,40 (2H, m) 3,15 (4H, m), 2,85–2,65 (8H, m),
 15 2,80 (3H, s), 2,70 (3H, s).

Descripción 8**1-(3-Aminofenil)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etanol (D8)**

Se adicionaron carbonato de sodio (1,5 eq) y 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanona (1,5 eq) a una disolución agitada de 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D3) (1 eq) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte, y se dejó la reacción bajo agitación durante 1 h. La disolución se diluyó luego con MeOH, se añadió NaBH_4 (2 eq) y se dejó la reacción bajo agitación durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida.
 20

El material bruto se purificó en un cartucho SPE (SCX) con un eluyente un gradiente de MeOH a $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) y luego NH_3 2 M en MeOH, obteniendo un intermediario que se redujo siguiendo un procedimiento similar a D6 para dar el compuesto del título con un rendimiento de 55%.
 25

MS: (ES/+) m/z : 363 $[\text{MH}^+]$. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ requirió 362.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,35 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,25 (1H, d), 7,10 (1H, t), 7,05 (1H, d), 6,80–6,70 (2H, m), 6,60 (1H, dd), 4,70 (1H, dd),
 30 3,65 (2H, bs), 3,15 (4H, bs), 3,00 (2H, bm), 2,80–2,50 (7H, m).

Procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos partiendo de bromuros de arilo: Método A

Se añadieron K_2CO_3 (1,5 eq), una amida, urea o carbamato (2 eq), CuI (0,1 eq) y *N,N*-dimetil-1,2-etandiamina (0,11 eq) a una disolución agitada de un bromuro de
 35

arilo (1 eq) en dioxano a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte, y la reacción se calentó a 90–100 °C durante 1–5 hrs. La mezcla se adicionó luego a una disolución saturada acuosa de NH_4Cl , y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) utilizando un eluyente ciclohexano/acetato de etilo 8:2, para obtener el compuesto final (los rendimientos variaban de 18 a 99%).

Descripción 9

1-(3-Acetilfenil)-2-pirrolidinona (D9)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 98% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 1-(3-bromofenil)etanona y 2-pirrolidinona.

MS: (ES) m/z : 204 $[\text{MH}^+]$. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ requiere 203.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,15 (bs, 1H), 8,0 (dd, 1H), 7,7 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 3,95 (t, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,2 (m, 2H).

Descripción 10

1-(3-Acetilfenil)-2-azetidinona (D10)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 97% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 1-(3-bromofenil)etanona y 2-azetidinona.

MS: (ES) m/z : 190 $[\text{MH}^+]$. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ requiere 189.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,6 (d, 1H); 7,55 (dd, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,2 (t, 1H); 3,5 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,45 (s, 3H)

Descripción 11

3-(3-Acetilfenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (D11)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento cuantitativo de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 1-(3-bromofenil)etanona y 1,3-oxazolidin-2-ona.

MS: (ES) m/z : 206 $[\text{MH}^+]$. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ requiere 205.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,95 (m, 2H), 7,7 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 4,5 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 2,6 (s, 3H)

Descripción 12

1-(3-Acetilfenil)-2-imidazolidinona (D12)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 18% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método

A) partiendo de 1-(3-bromofenil)etanona y 2-imidazolidinona.

MS: (ES) m/z: 205 [MH⁺]. C₁₁H₁₂N₂O₂ requiere 204.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,8 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 5,0 (bs, 1H), 3,8 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 2,45 (s, 3H).

5 Descripción 13

Metansulfonato de 2-(3-bromofenil)etilo (D13)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 77% utilizando un procedimiento similar a la descripción D4 a partir de 2-(3-bromofenil)etanol.

MS: (ES/+) m/z: 278 y 280 [MH⁺]. C₈H₁₁BrO₃S requiere 277 y 279.

10 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,40 (2H, m), 7,5 (2H, m), 4,40 (2H, t), 3,00 (2H, t), 2,85 (3H, s).

Descripción 14

5-{4-[2-(3-Bromofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D14)

15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 56% utilizando un procedimiento similar a la descripción D5 partiendo de 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D3) y metansulfonato de 2-(3-bromofenil)etilo (D13).

MS: (ES/+): m/z: 412 y 410 [MH⁺]. C₂₂H₁₄BrN₃ requiere 409 y 411.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,29 (1H, d), 7,54 (2H, m), 7,35 (1H, br m), 7,34 (1H, d), 7,23 (2H, m), 7,06 (1H, dd), 2,98 (4H, br s), 2,76 (2H, br t), 2,68 (5H, br s), 2,59 (2H, br m), 2,58 (3H, s).

Descripción 15

4-nitrobencensulfonato de 2-(3-nitrofenil)etilo (D15)

25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 68% utilizando un procedimiento similar a la descripción D4 partiendo de 2-(3-nitro-fenil)etanol y cloruro de 4-nitrobencensulfonilo.

MS: (ES) m/z: 351 [MH⁺]. C₁₄H₁₂N₂O₇S requiere 352.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,3 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,0-7,9 (m, 3H), 7,5 (m, 2H), 4,4 (t, 2H), 3,1 (t, 2H).

Descripción 16

30 7-Cloro-2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D16)

El compuesto del título se preparó a partir de 7-cloro-5-hidroxi-2-metilquinolina (documento WO/0234754) empleando procedimientos similares a las descripciones D1, D2 y D3.

MS: (ES) m/z: 262,1 [MH⁺]. C₁₄H₁₆ClN₃ requiere 261.

35 ¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 8,36 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,40 (d, 1

H), 6,92 (d, 1 H), 3,32 (m, 4 H), 2,93 (m, 4 H), 2,62 (s, 3 H).

Descripción 17

7-Cloro-2-metil-5-{4-[2-(3-nitrofenil)etil]-1-piperazinil}quinolina (D17)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 92% utilizando un procedimiento similar a la descripción D5 a partir de 7-cloro-2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D16) y 4-nitrobencensulfonato de 2-(3-nitrofenil)etilo (D15).

MS: (ES) m/z: 411 [MH⁺]. C₂₂H₂₃ClN₄O₂ requiere 410.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,3 (d, 1H), 8,2 (bd, 1H), 8,05 (bd, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,1 (bm, 4H), 2,95 (t, 2H), 2,8-2,6 (bm, 6H), 2,6 (s, 3H)

Descripción 18

3-{2-[4-(7-Cloro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D18)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 92% utilizando un procedimiento similar a la descripción D6 a partir de 7-cloro-2-metil-5-{4-[2-(3-nitrofenil)etil]-1-piperazinil}quinolina (D17).

MS: (ES) m/z: 381 [MH⁺]. C₂₂H₂₅ClN₄ requiere 380.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,25 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,5 (m, 2H), 3,6 (bs, 2H), 2,8-2,5 (m, 12H), 2,65 (s, 3H)

Descripción 19

Ácido [3-(1H-pirazol-1-il)fenil]acético (D19)

Se adicionaron pirazol (1,2 eq), Cs₂CO₃ (2,5 eq), CuI (0,5 eq), *trans*-1,2-ciclohexandiamina (0,6 eq) y dodecano (1 eq) a una disolución agitada de ácido 3-bromofenilacético (1 eq) en dioxano a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. Se irradió la mezcla en un reactor a microondas (PersonalChemistry Emrys™ Optimiser, 300W, 160 °C, 20 min), luego se añadió a una disolución acuosa 1 N de NaOH, y se extrajo con Et₂O. La fase acuosa se acidificó hasta pH = 3 con HCl 2 N, luego se extrajo con acetato de etilo; esta fase se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 8:2, a ciclohexano/acetato de etilo 1:1, para dar el compuesto del título con un rendimiento de 65%.

MS: (ES) m/z: 203 [MH⁺]. C₁₁H₁₀N₂O₂ requiere 202.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,9 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,3-7,1 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 3,7 (s, 2H)

Ejemplos

Procedimiento general para la preparación de amidas partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6): Método B

Se adicionaron trietilamina o diisopropiletilamina (1,7 eq) y luego un cloruro de acilo (1,5 eq) gota a gota a una disolución agitada de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) (1 eq) en diclorometano a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La reacción se dejó bajo agitación durante 16 h. La mezcla se lavó luego con una disolución saturada acuosa de NH_4Cl , una disolución saturada acuosa de NaHCO_3 , salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) utilizando como eluyente un gradiente de diclorometano/MeOH 99/1 a diclorometano/MeOH 98/2 para obtener el compuesto final (los rendimientos variaban de 30 a 80%).

Procedimiento general para la preparación de amidas y sus correspondientes sales de dihidrocloruro partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6): Método C

Se adicionaron de manera consecutiva EDC•HCl (1,5 eq) y HOBt (1,5 eq) a una disolución agitada de un ácido carboxílico (1,5 eq) en diclorometano/dimetilformamida (1/1) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 30 min, luego se adicionó gota a gota 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) (1 eq) disuelta en diclorometano/dimetilformamida (1/1). La disolución se agitó durante 16 h, después se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución saturada acuosa de NaHCO_3 y salmuera y luego se secó sobre Na_2SO_4 . La disolución se concentró a presión reducida y el disolvente residual se eliminó por medio de un cartucho SCX. El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) eluyendo a partir de un gradiente de diclorometano/MeOH 99/1 a diclorometano/MeOH 98/2 para obtener el compuesto final (los rendimientos variaban de 20 a 98%).

La base libre pudo convertirse en su sal de dihidrocloruro disolviendo el compuesto en diclorometano y adicionando gota a gota una disolución etérea 1 M de HCl (2,1 eq). Se precipitó un sólido amarillo y la suspensión se agitó durante 15 min. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un material bruto que se trituró con Et_2O . El compuesto final se recuperó luego por filtración (rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 1

N-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)acetamida (E1)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 52% de acuerdo con

el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloruro de acetilo.

MS; (ES) m/z : 389 $[MH]^+$. $C_{24}H_{26}N_4O$ requiere 388.

^1H -RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 9,84 (s, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,58 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,19 (t, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 3,03 (bm, 4 H), 2,73 (bm, 6 H), 2,62 (s+bm, 5 H), 2,02 (s, 3 H).

Ejemplo 2

***N*-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)propanamida (E2)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 73% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloruro de propanolol.

MS: (ES/+) m/z : 403 $[MH]^+$. $C_{26}H_{30}N_4O$ requiere 402.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,12 (br, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,98 (br d, 1H), 3,20 (br m, 4H), 3,00-2,75 (br m, 8H), 2,73 (s, 3H), 2,37 (q, 2H), 1,23 (t, 3H)

Ejemplo 3

2-Metil-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)propanamida (E3)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 81% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloruro de 2-metilpropanolol.

MS: (ES/+) m/z : 417 $[MH]^+$. $C_{28}H_{32}N_4O$ requiere 416.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 7,70 (d, 1 H), 7,55 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,13 (br s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,98 (br d, 1H), 3,20 (br m, 4H), 3,00-2,75 (br m, 8 H), 2,73 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,25 (d, 6H)

Ejemplo 4

3-Metil-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)butanamida (E4)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 64% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloruro de 3-metilbutanolol.

MS: (ES/+) m/z : 431 $[MH]^+$. $C_{27}H_{34}N_4O$ requiere 430.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60-7,50 (m,

2H), 7,30–7,20 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 3,20 (br s, 4H), 3,00–2,80 (br m, 8H), 2,70 (s, 3H), 2,20 (m, 3H), 1,00 (d, 6H).

Ejemplo 5

5 2,2-Dimetil-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)propanamida (E5)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 66% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) cloruro de y 2,2-dimetilpropanolol.

10 MS: (ES/+) m/z: 431 [MH⁺]. C₂₇H₃₄N₄O requiere 430.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,30–7,20 (m, 4H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (m, 1H), 3,20 (br s, 4H), 2,85 (br s, 8H), 2,70 (s, 3H), 1,30 (s, 9H)

Ejemplo 6

15 N-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)benzamida (E6)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 60% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloruro de benzolol.

MS: (ES/+) m/z: 451 [MH⁺]. C₂₉H₃₀N₄O requiere 450.

20 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,80 (br s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,6–7,4 (m, 5H), 7,30 (t, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,18 (br s, 4H), 3,00–2,75 (br m, 8H), 2,72 (s, 3H).

Ejemplo 7

25 N-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-fenilacetamida (E7)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 64% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloruro de fenilacetilo.

MS: (ES/+) m/z: 465 [MH⁺]. C₃₀H₃₂N₄O requiere 464.

30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,45–7,15 (m, 9H), 7,10–6,95 (m, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,10 (br s, 4H), 2,90–2,70 (br s, 8H), 2,70 (s, 3H).

Ejemplo 8

35 3,3-Dimetil-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)butanamida (E8)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 62% de acuerdo con

el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloruro de 3,3-dimetilbutanollo.

MS: (ES/+) m/z: 445 [MH⁺]. C₂₉H₃₈N₄O requiere 444.

5 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60–7,45 (m, 2H), 7,30–7,20 (m, 3H), 7,15–7,05 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 3,10 (t, 4H), 2,90–2,60 (m, 8H), 2,65 (s, 3H), 2,20 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).

Ejemplo 9

10 *N*-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)ciclohexancarboxamida (E9)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 30% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloruro de ciclohexan-carbonilo.

15 MS: (ES/+) m/z: 457 [MH⁺]. C₂₉H₃₈N₄O requiere 456.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60–7,50 (m, 2H), 7,30–7,20 (m, 3H), 7,15–7,05 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 3,15 (br s, 4H), 2,95–2,75 (m, 8 H), 2,70 (s, 3H), 2,20–1,40 (m, 7H), 1,40–1,10 (m, 4 H).

Ejemplo 10

20 5-Metil-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-3-isoxazolcarboxamida (E10)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 40% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloruro de 5-metil-3-
25 isoxazolcarbonilo.

MS: (ES/+) m/z: 456 [MH⁺]. C₂₇H₂₈N₄O₂ requiere 455.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,50 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (m, 2 H), 7,40 (d, 1H), 7,30–7,20 (m, 2H), 7,20–7,10 (t, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,15 (t, 4H), 2,95–2,70 (m, 8H), 2,70 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 11

30 *N*-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-(2-tienil)acetamida (E11)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 42% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de
35 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloruro de 2-

tenilacetilo.

MS: (ES/+) m/z : 471 $[MH^+]$. $C_{25}H_{30}N_4OS$ requiere 470.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25–7,15 (m, 3H), 7,10–6,90 (m, 5H), 3,90 (s, 2H), 3,15 (br s, 4H), 3,00–2,70 (m, 8H), 2,70 (s, 3H).

Ejemplo 12

2-(Metiloxi)-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)acetamida (E12)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 62% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloruro de (metiloxi)acetilo.

MS: (ES/+) m/z : 419 $[MH^+]$. $C_{25}H_{30}N_4O_2$ requiere 418.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30–7,20 (m, 2H), 7,10–6,90 (dd, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,10 (t, 4H), 2,90–2,70 (m, 8H), 2,70 (s, 3H).

Ejemplo 13

N-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-(feniloxi)acetamida (E13)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 41% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloruro de (feniloxi)acetilo.

MS: (ES/+) m/z : 481 $[MH^+]$. $C_{30}H_{32}N_4O_2$ requiere 480.

^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,33 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,54 (br s, 1H), 7,48 (br d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (dd, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,96 (t, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,02 (br m, 4H), 2,80–2,60 (m, 8H), 2,62 (s, 3H).

Ejemplo 14

N-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)ciclopropancarboxamida (E14)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 70% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloruro de ciclopropancarbonilo.

MS: (ES/+) m/z : 415 $[MH^+]$. $C_{28}H_{30}N_4O$ requiere 414.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 7,60–7,50 (m, 2H), 7,30 (br s, 1H), 7,30–7,20 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (br d, 1H), 3,10 (t, 4H), 2,90–2,70 (m, 8H), 2,70 (s, 3H), 1,20 (t, 1H), 1,10 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

Ejemplo 15

5 *N*-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-oxo-4-imidazolidin-carboxamida (E15)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 51% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 2-oxo-4-imidazolidin-carboxílico.

MS: (ES/+) m/z : 459 [MH^+]. $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$ requiere 458.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,40 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,30–7,20 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 5,20 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,00 (t, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,10 (br s, 4H), 2,95–2,70 (m, 8H), 2,70 (br s, 3H).

Ejemplo 16

15 *N*-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-piracincarboxamida (E16)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 89% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 2-piracincarboxílico.

MS: (ES/+) m/z : 453 [MH^+]. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$ requiere 452.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,65 (s, 1H), 9,50 (m, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 3,15 (br s, 4H), 2,95–2,70 (m, 8H), 2,70 (br s, 3H).

Ejemplo 17

25 5-(Metiloxi)-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-oxazol-2-carboxamida (E17)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 30% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 5-(metiloxi)-1,3-oxazol-2-carboxílico.

MS: (ES/+) m/z : 472 [MH^+]. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$ requiere 471.

35 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,58 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,71 (d, 1H),

7,58 (t, 1H) 7,60 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,15 (t, 4H) 2,95–2,70 (m, 8H), 2,74 (br s, 3H).

Ejemplo 18

5 *N*-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida (E18)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 75% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 1,2,3-tiadiazol-4-carboxílico.

10 MS: (ES/+) m/z : 459 $[MH^+]$. $C_{25}H_{28}N_6OS$ requiere 458.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,30 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,68 (d, 1H) 7,58 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 3,15 (br s, 4H) 2,95–2,70 (m, 8H), 2,70 (s, 3H).

Ejemplo 19

15 2,4-Dimetil-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (E19)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 68% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxílico.

20 MS: (ES/+) m/z : 486 $[MH^+]$. $C_{28}H_{31}N_5OS$ requiere 485.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,38 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,58 (t, 1H) 7,55 (d, 1H), 7,35–7,20 (dd, 1H), 7,30 (br s, 1H), 7,10 (m, 2H), 3,15 (t, 4H) 2,95–2,70 (m, 8H), 2,72 (s, 6H), 2,70 (s, 3H).

25 Ejemplo 20

1,5-Dimetil-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (E20)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 35% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxílico.

30 MS: (ES/+) m/z : 469 $[MH^+]$. $C_{28}H_{32}N_6O$ requiere 468.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,58 (t, 1H) 7,45 (d, 1H), 7,35–7,20 (dd, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 35 6,60 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,15 (t, 4H) 2,95–2,70 (m, 8H), 2,72 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 21

***N*-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-2-carboxamida (E21)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 20% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-carboxílico.

MS: (ES/+) *m/z*: 509 [MH⁺]. C₃₁H₃₂N₄O₃ requiere 508.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,80 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,15 (t, 4H), 3,00-2,85 (m, 12H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 22

Sal de dihidrocloruro de 2-fluoro-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)benzamida (E22)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 96% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 2-fluorobenzoico.

MS: (ES/+) *m/z*: 469 [MH⁺]. C₂₉H₂₉FN₄O requiere 468.

¹H-RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 11,00 (br s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 8,00-7,72 (m, 4H), 7,65 (t, 1H), 7,58 (q, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,37-7,32 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 3,74 (d, 2H), 3,7-3,3 (m, 9H), 3,15 (m, 2H), 2,88 (s, 3H).

Ejemplo 23

Sal de dihidrocloruro de 4-fluoro-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)benzamida (E23)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 82% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 4-fluorobenzoico.

HPLC/MS (ES/+): *t_R* = 6,45 min; ensayo 98,2% a/a; *m/z*: 469 [MH⁺]. C₂₉H₂₈FN₄O requiere 468.

¹H-RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 11,29 (br s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,99 (br s, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,47 (br d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 3,70-3,30 (m, 10H), 3,18 (dd, 2H), 2,93 (br s, 3H).

Ejemplo 24

Sal de dihidrocloruro de 2,4-difluoro-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)benzamida (E24)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 78% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 2,4-difluorobenzoico.

5 HPLC/MS (ES/+): t_R = 6,51 min; ensayo >99% a/a; m/z: 487 [MH⁺]. C₂₈H₂₈F₂N₄O requiere 486.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 11,18 (br s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,93 (br s, 1H), 7,70 (br s, 2H), 7,81 (br s, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,70–3,30 (m, 10H), 2,92 (s, 3H).

10 Ejemplo 25

Sal de dihidrocloruro de 3-fluoro-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)benzamida (E25)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 91% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 15 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 3-fluorobenzoico.

HPLC/MS (ES/+): t_R = 6,45 min; ensayo >99% a/a; m/z: 469 [MH⁺]. C₂₈H₂₈FN₄O requiere 468.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 11,18 (br s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 7,97 (br s, 2H), 7,87 (br s, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,10 20 (d, 1H), 3,80–3,30 (m, 10H), 3,18 (m, 2H), 2,92 (br s, 3H).

Ejemplo 26

Sal de dihidrocloruro de 2,5-difluoro-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)benzamida (E26)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 82% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 25 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 2,5-difluorobenzoico.

HPLC/MS (ES/+): t_R = 6,45 min; ensayo >99% a/a; m/z: 487 [MH⁺]. C₂₈H₂₈F₂N₄O requiere 486.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 11,20 (br s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 7,96 (br m, 2H), 7,80 (br m, 2H), 7,58–7,40 (m, 5H), 7,38 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,80–3,10 (m, 12H), 2,90 (s, 3H).

Ejemplo 27

Sal de dihidrocloruro de 3,5-difluoro-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)benzamida (E27) 35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 74% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 3,5-difluorobenzoico.

5 HPLC/MS (ES/+): t_R = 6,66 min; ensayo 98,6% a/a; m/z : 487 $[MH^+]$. $C_{29}H_{28}F_2N_4O$ requiere 486.

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11,00 (br s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,90 (br s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,90 (br s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,76 (d, 2H), 3,70-3,30 (m, 8H), 3,17 (m, 10 2H), 2,99 (br s, 3H).

Ejemplo 28

Sal de dihidrocloruro de 2,3-difluoro-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)benzamida (E28)

15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 86% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 2,3-difluorobenzoico.

HPLC/MS (ES/+): t_R = 6,41 min; ensayo >99% a/a; m/z : 486 $[MH^+]$. $C_{29}H_{28}F_2N_4O$ requiere 486.

20 ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11,00 (br s, 1 H), 10,62 (s, 1 H), 8,95 (br s, 1 H), 7,94 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,76 (d, 2H), 3,70-3,30 (m, 8H), 3,17 (m, 2H), 2,96 (br s, 3H).

Ejemplo 29

25 **Sal de dihidrocloruro de 2,6-difluoro-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)benzamida (E29)**

30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 68% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 2,6-difluorobenzoico.

HPLC/MS (ES/+): t_R = 6,24 min; ensayo >99% a/a; m/z : 486 $[MH^+]$. $C_{29}H_{28}F_2N_4O$ requiere 486.

35 ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,90 (br s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,87 (br s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 3,76 (d, 2H), 3,70-3,30 (m,

8H), 3,17 (m, 2H), 2,88 (br s, 3H).

Ejemplo 30

Sal de dihidrocloruro de 3,4-difluoro-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)benzamida (E30)

- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 92% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y ácido 3,4-difluorobenzoico.

10 HPLC/MS (ES/+): t_R = 6,66 min; ensayo >99% a/a; m/z: 486 [MH⁺]. C₂₉H₂₈F₂N₄O requiere 486.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 11,04 (br s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,90 (br s, 1 H), 8,08 (m, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 3,76 (d, 2H), 3,70–3,30 (m, 8H), 3,17 (m, 2H), 2,89 (br s, 3H).

15 Ejemplo 31

Sal de dihidrocloruro de 3-(metiloxi)-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)benzamida (E31)

- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 83% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y ácido 3-(metiloxi)benzoico.

HPLC/MS (ES/+): t_R = 6,39 min; ensayo >99% a/a; m/z: 481 [MH⁺]. C₃₀H₃₀N₄O₂ requiere 480.

25 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 11,88 (br s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 7,91 (br s, 2H), 7,87 (br s, 1H), 7,78 (br s, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,19 (dm, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (d, 2H), 3,70–3,25 (m, 8H), 3,17 (m, 2H), 2,88 (br s, 3H).

Ejemplo 32

- 30 **Sal de dihidrocloruro de 2-(metiloxi)-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)benzamida (E32)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 85% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y ácido 2-(metiloxi)benzoico.

35 HPLC/MS (ES/+): t_R = 6,54 min; ensayo >99% a/a; m/z: 481 [MH⁺]. C₃₀H₃₀N₄O₂

requiere 480.

¹H-RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 11,13 (br s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,93 (br s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,86–7,78 (br s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,58–7,50 (m, 2H), 7,47 (br s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (dt, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (d, 2H),
5 3,70–3,30 (m, 8H), 3,17 (m, 2H), 2,91 (br s, 3H).

Ejemplo 33

Sal de dihidrocloruro de 4-(metiloxi)-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)benzamida (E33)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 83% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de
10 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 4-(metiloxi)benzoico.

HPLC/MS (ES/+): *t*_R= 6,21 min; ensayo >99% a/a; *m/z*: 481[MH⁺]. C₃₀H₃₀N₄O₂ requiere 480.

15 ¹H-RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 11,09 (br s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,94 (br s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,05 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (br d, 2H), 3,60–3,40 (m, 6H), 3,33 (br t, 2H), 3,14 (dd, 2H), 2,89 (br s, 3H).

Ejemplo 34

20 **Sal de dihidrocloruro de 4-ciano-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)benzamida (E34)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 85% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 4-cianobenzoico.

25 HPLC/MS (ES/+): *t*_R= 6,15 min ensayo >99% a/a; *m/z*: 481[MH⁺]. C₃₀H₂₉N₄O₂ requiere 480.

¹H-RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10,72 (br s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,81 (br s, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 7,86 (br s, 3H), 7,75 (br s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,74 (br d, 2H), 3,70–3,40 (m, 6H), 3,28 (br t, 2H),
30 3,14 (dd, 2H), 2,84 (br s, 3H).

Ejemplo 35

3,5-Dimetil-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-4-isoxazolcarboxamida (E35)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 56% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de
35

3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y ácido 3,5-dimetil-4-isoxazolcarboxílico.

MS: (ES/+) m/z: 470 [MH⁺]. C₂₈H₃₁N₅O₂ requiere 469.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,38 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (t, 1H),
 5 7,52 (br s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (br s, 1H), 7,08 (m, 2H), 3,14 (m, 4H),
 2,90 (m, 2H), 2,81 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 36

Sal de dihidrocloruro de 2-metil-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (E36)

10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 33% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y ácido 2-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxílico.

MS: (ES/+) m/z: 540 [MH⁺]. C₂₈H₂₈F₃N₅OS requiere 539.

15 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,93 (br s, 1H), 8,82 (br s, 1H), 7,88 (br s, 2H), 7,75 (br s, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,8-3,2 (m, 10H), 3,12 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

Ejemplo 37

20 Sal de dihidrocloruro de 2-metil-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (E37)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 52% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico.

25 MS: (ES/+) m/z: 472 [MH⁺]. C₂₇H₂₉N₅OS requiere 471.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,70 (br s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,77 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,75-7,85 (m, 2H), 7,39 (br s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,80-3,20 (m, 10H), 3,12 (dd, 2H), 2,83 (br s, 3H), 2,76 (s, 3H).

Ejemplo 38

30 Sal de dihidrocloruro de 4-metil-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 46% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y ácido 4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico.

35

MS: (ES/+) m/z : 472 $[MH^+]$. $C_{27}H_{28}N_6OS$ requiere 471.

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,83 (br s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,86 (br s, 1H), 7,90 (br s, 2H), 7,80–7,74 (br s–s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,9–3,2 (m, 10H), 3,13 (dd, 2H), 2,87 (br s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Ejemplo 39

Sal de dihidrocloruro de 1-metil-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (E39)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 60% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método C) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y ácido 1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico.

MS: (ES/+) m/z : 455 $[MH^+]$. $C_{27}H_{30}N_6O$ requiere 454.

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,96 (br s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 8,0–7,7 (m, 4H), 7,6–7,5 (m, 2H), 7,42 (br s, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,10–7,08 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,74 (d, 2H), 3,51–3,29 (m, 8H), 3,14 (m, 2H), 2,87 (s, 3H).

Ejemplo 40

Sal de dihidrocloruro de *N*-(3-{1-hidroxil-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida (E40)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 68% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de 1-(3-aminofenil)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etanol (D8) y ácido 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxílico.

MS: (ES/+) m/z : 502 $[MH^+]$. $C_{28}H_{31}N_6O_2S$ requirió 501.

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,18 (2 H, br s), 8,85 (1H, br s), 7,89 (3H, s), 7,77 (1H, br s), 7,53 (1H, d), 7,37 (2H, m), 7,18 (1H, d), 6,36 (1H, br s), 5,17 (1H, dd), 3,80–3,20 (10H, m), 2,85 (3H, s), 2,64 (3H, s), 2,53 (3H, s).

Ejemplo 41

Sal de dihidrocloruro de *N*-(3-{1-hidroxil-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (E41)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 82% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de 1-(3-aminofenil)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etanol (D8) y ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico.

MS: (ES/+) m/z : 488 $[MH^+]$. $C_{27}H_{29}N_6O_2S$ requirió 487.

¹H-RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10,38 (1H, br s), 10,23 (1H, s), 8,88 (1H, br s), 8,30 (1H, s), 8,08 (1H, br s), 7,95 (2H, br s), 7,82 (1H, br s), 7,75 (1H, dd), 7,44 (1H, br s), 7,41 (1H, t), 7,22 (1H, d), 6,40 (1H, br s), 5,22 (1H, br d), 3,81 (2H, br d), 3,70–3,30 (8H, br m), 2,90 (3H, br s), 2,79 ppm (3H, s).

5 Ejemplo 42

Sal de dihidrocloruro de *N*-(3-{1-hidroxi-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (E42)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de 1-(3-aminofenil)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etanol (D8) y ácido 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxílico.

MS: (ES/+) *m/z*: 485 [MH⁺]. C₂₈H₃₂N₆O₂ requirió 484.

¹H-RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10,30 (1H, br s), 9,97 (1H, s), 8,86 (1H, br s), 8,08 (1H, s), 7,92 (2H, br s), 7,79 (1H, br s), 7,69 (1H, d), 7,43 (1H, br s), 7,38 (1H, t), 7,17 (1H, d), 6,58 (1H, s), 6,38 (1H, br s), 5,19 (1H, br d), 3,86 (3H, s), 3,80 (2H, br m), 3,70–3,20 (8H, br m), 2,89 (3H, br s), 2,33 ppm (3H, s).

Ejemplo 43

***N*-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)metansulfonamida (E43)**

Se adicionó gota a gota cloruro de metansulfonilo (8 µl; 1,2 eq) a una disolución de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) (0,03 g; 1 eq) en piridina (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (1 ml) y una disolución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (1 ml), se extrajo en diclorometano (3 x 2 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía "flash", eluyendo con un gradiente de diclorometano a diclorometano/MeOH (98/2) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 44% (0,016 g).

MS: (ES) *m/z*: 425,4 [MH]⁺. C₂₃H₂₃N₄O₂S requiere 424.

¹H-RMN (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 8,40 (d, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,30 (d, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 6,90 (bt, 2 H), 3,05 (bt, 4 H), 2,85 (s, 3 H), 2,83–2,63 (bm, 8 H), 2,60 (s, 3 H).

Ejemplo 44

***N*-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1-propanesulfonamida (E44)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 62% utilizando un

procedimiento similar al Ejemplo E43 a partir de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloruro de propansulfonilo.

MS; (ES) m/z: 453,4 [MH]⁺. C₂₈H₃₂N₄O₂S requiere 452.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,60 (t, 1 H),
 5 7,30 (m, 2 H), 7,1 (m, 2H), 7,01 (d, 1 H), 3,30 (bm, 6 H), 2,80 (bm, 6 H), 2,60 (s, 3 H),
 1,80 (m, 2 H), 1,0 (t, 3 H).

Procedimiento general para la preparación de carbamatos y sus correspondientes sales de dihidrocloruro partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6): Método D

10 Se adicionaron diisopropiletilamina (1,5 eq) y un clorofornato (1,2 eq) de manera consecutiva a una disolución agitada de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) (1 eq) en diclorometano a 0°C. La disolución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución saturada acuosa de NH₄Cl y salmuera y luego se secó sobre Na₂SO₄. La
 15 disolución se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de diclorometano/MeOH 99/1 a diclorometano/MeOH 98/2 para obtener el compuesto final (los rendimientos variaban de 43 a 78%).

La base libre pudo convertirse en su sal de dihidrocloruro disolviendo el compuesto en diclorometano y adicionando gota a gota una disolución etérea 1 M de HCl
 20 (2,1 eq). Se precipitó un sólido amarillo y la suspensión se agitó durante 15 min. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un material bruto que se trituro con Et₂O. El compuesto final se recuperó luego por filtración (rendimiento cuantitativo).
Ejemplo 45

25 **(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)carbamato de metilo (E45)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 41% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de carbamatos (Método D) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y clorofornato de metilo.

MS; (ES) m/z: 405,4 [MH]⁺. C₂₄H₂₈N₄O₂ requiere 404.

30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,33 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,6 (t, 1 H),
 7,30 (bs, 1 H), 7,25 (t, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,95 (dd, 1 H),
 6,55 (bs, 1 H), 3,8 (s, 3 H), 3,28 (bm, 4 H), 3,28 (t, 2 H), 2,85 (t, 2 H), 2,75 (bm, 4 H),
 2,66 (s, 3 H).

Ejemplo 46

35 **Dihidrocloruro de (3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)carba-**

mato de etilo (E46)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 79% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de carbamatos (Método D) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloroformato de etilo.

5 MS: (ES) m/z: 419 [MH⁺]. C₂₅H₃₀N₄O₂ requiere 418.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 11,00 (bs, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (bs, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 4,21 (q, 2H), 3,80 (d, 2H), 3,7-3,3 (m 8H), 3,17 (m, 2H), 2,96 (bs, 3H), 1,33 (t, 3H).

Ejemplo 47

10 **Dihidrocioruro de (3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)carbamato de propilo (E47)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 78% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de carbamatos (Método D) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y cloroformato de propilo.

15 MS: (ES) m/z: 433 [MH⁺]. C₂₈H₃₂N₄O₂ requiere 432.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,88 (bs, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,84 (bs, 1H), 7,89 (bs, 2H), 7,76 (bs, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (bs, 1H), 7,27-6,92 (m-d, 3H), 4,02 (t, 2H), 3,8-3,2 (bm, 10 H), 3,07 (dd, 2H), 2,85 (bs, 3H), 1,62 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Ejemplo 48

20 **Dihidrocioruro de (3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)carbamato de 1-metiletilo (E48)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 77% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de carbamatos (Método D) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y clorurocarbonato de 1-metiletilo.

25 MS: (ES) m/z: 433 [MH⁺]. C₂₈H₃₂N₄O₂ requiere 432.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,98 (bs, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,86 (bs, 1H), 7,91 (bs, 2H), 7,77 (bs, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (bs, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,75-3,2 (bm, 10H), 3,07 (dd, 2H), 2,87 (bs, 3H), 1,24 (d, 6H).

Ejemplo 49

30 **Dihidrocioruro de (3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)carbamato de 2-metilpropilo (E49)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 70% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de carbamatos (Método D) partiendo de

35 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y clorurocarbonato de 2-

metilpropilo.

MS: (ES) m/z : 447 $[MH^+]$. $C_{27}H_{34}N_4O_2$ requiere 446.

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,94 (bs, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (bs, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,93 (d, 1H),
5 3,85 (q, 2H), 3,70 (d, 2H), 3,7–3,25 (m, 8H), 3,07 (m, 2H), 2,86 (bs, 3H), 1,09 (m, 1H), 0,92 (d, 6H).

Ejemplo 50

Dihidrocloreuro de (3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)carbamato de fenilo (E50)

10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 59% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de carbamatos (Método D) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y clorurocarbonato de fenilo.

MS: (ES) m/z : 467 $[MH^+]$. $C_{28}H_{30}N_4O_2$ requiere 466.

15 ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,95 (bs, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,4–7,2 (m, 8H), 7,00 (d, 1H), 3,71 (d, 2H), 3,7–3,3 (m, 8H), 3,09 (m, 2H), 2,86 (bs, 3H)

Ejemplo 51

20 **Dihidrocloreuro de (3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)carbamato de fenilmetilo (E51)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 43% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de carbamatos (Método D) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y clorurocarbonato de fenilmetilo.

25 MS: (ES) m/z : 481 $[MH^+]$. $C_{30}H_{32}N_4O_2$ requiere 480.

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,8 (bs, 1H), 9,8 (s, 1H), 8,9 (bs, 1H), 7,9 (bs, 2H), 7,76 (bs, 1H), 7,50 (bs, 1H), 7,4–7,2 (m, 8H), 6,95 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,72 (bd, 2H), 3,6–3,2 (m, 8H), 3,09 (m, 2H), 2,86 (bs, 3H).

30 **Procedimiento general para la preparación de ureas o tioureas y sus correspondientes sales de dihidrocloreuro partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6): Método E**

35 Se adicionó un isocianato o isotiocianato (1 eq) a una disolución agitada de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) (1 eq) en diclorometano a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte, y se dejó la reacción bajo agitación durante 16 h. La disolución se vertió luego en agua y se extrajo con diclorometano, la

fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) utilizando un gradiente de diclorometano a diclorometano/MeOH 95/5 como eluyente para obtener el compuesto final (los rendimientos variaban de 30 a 80%).

5 La base libre pudo convertirse en su sal de dihidrocloruro disolviendo el compuesto en Et_2O y MeOH y adicionando gota a gota una disolución etérea 1 M de HCl (2,1 eq). Se precipitó un sólido amarillo y la suspensión se agitó durante 15 min. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un material bruto que se trituró con Et_2O . El compuesto final se recuperó luego por filtración (rendimiento cuantitativo).

10 **Procedimiento general para la preparación de ureas y sus correspondientes sales de dihidrocloruro partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6): Método F**

Se adicionaron trietilamina (6 eq) y trifosgeno sólido (0,5 eq) de manera sucesiva a una disolución agitada de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) (1 eq) en diclorometano a 0°C bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 1 h, luego se añadieron gota a gota diisopropiletilamina y una amina (1,1 eq) disuelta en CH_3CN . La disolución se agitó durante 16 h, después se diluyó con diclorometano, se lavó con disoluciones saturadas acuosas de NaHCO_3 y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La disolución se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de diclorometano a diclorometano/MeOH 98/2 para obtener el compuesto final (los rendimientos variaban de 20 a 50%).

La base libre pudo convertirse en su sal de dihidrocloruro disolviendo el compuesto en Et_2O y MeOH y adicionando gota a gota una disolución etérea 1 M de HCl (2,1 eq). Se precipitó un sólido amarillo y la suspensión se agitó durante 15 min. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un material bruto que se trituró con Et_2O . El compuesto final se recuperó luego por filtración (rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 52

30 **Dihidrocloruro de N-(3,5-difluorofenil)-N'-(3-{2-[4-(2-metilquinolin-5-il)piperazin-1-il]etil}fenil)urea (E52)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 40% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 1,3-difluoro-5-isocianatobenceno.

35 MS:(ES/+) m/z: 502 $[\text{MH}^+]$ $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ requiere 501.

^1H -RMN (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,8 (bs, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,29 (s, 1H), 8,9 (bs, 1 H), 7,94 (bs, 2 H), 7,82 (bs, 1H), 7,53 (s, 1 H), 7,45 (bs, 1 H), 7,31 (d, 2 H), 7,20 (dd, 2H), 6,97 (t, 1 H), 6,80 (tt, 1 H), 3,70 (bd, 2 H), 3,7-3,2 (m, 8 H), 3,13 (dd, 2 H), 2,90 (bs, 3H).

5 Ejemplo 53

Dihidrocloreuro de *N*-(2-clorofenil)-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)urea (E53)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 1-cloro-2-isocianatobenceno.

10 MS: (ES/+) m/z : 500 [MH^+] $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}$ requiere 499.

^1H -RMN (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,89 (bs, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 8,86 (bs, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,14 (dd, 1 H), 7,90 (bs, 2 H), 7,78 (bs, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,40 (bs, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,27 (m, 3H), 7,02 (dt, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 3,71 (d, 2 H), 3,6-3,2 (m, 8 H), 3,10 (m, 2 H), 2,86 (bs, 3 H).

15

Ejemplo 54

Dihidrocloreuro de *N*-(3-clorofenil)-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)urea (E54)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 52% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 1-cloro-3-isocianatobenceno.

20 MS: (ES/+) m/z : 500 [MH^+] $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}$ requiere 499.

^1H -RMN (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,53 (bs, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 9,15 (s, 1H), 8,81 (bs, 1 H), 7,88 (bs, 2 H), 7,76 (t, 1H), 7,74 (bs, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,41 (bs, 1 H), 7,30 (m, 4H), 7,03 (dt, 1 H), 6,96 (bd, 1 H), 3,76 (bd, 2 H), 3,6-3,2 (m, 8 H), 3,11 (dd, 2 H), 2,85 (bs, 3H).

25

Ejemplo 55

Dihidrocloreuro de *N*-(3-fluorofenil)-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)urea (E55)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 48% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 1-fluoro-3-isocianatobenceno.

30 MS: (ES/+) m/z : 484 [MH^+] $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}$ requiere 483.

^1H -RMN (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,7 (bs, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 9,24 (s,

35

1H), 8,75 (bs, 1 H), 7,81 (bs, 2 H), 7,88 (bs, 1H), 7,50 (d+bs, 2 H), 7,44 (bs, 1 H), 7,31 (t, 1 H), 7,3-7,24 (m, 2 H), 7,09 (d, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,74 (td, 1 H), 3,7-3,2 (m, 10 H), 3,07 (m, 2 H), 2,8 (bs, 3 H).

Ejemplo 56

5 Dihidrocioruro de *N*-(4-fluorofenil)-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)urea (E56)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 64% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y 1-fluoro-4-isocianato-
10 benceno.

MS: (ES/+) m/z: 484[MH⁺]. C₂₈H₃₀FN₅O requiere 483.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,49 (bs, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,96 (s, 1H), 8,77 (bs, 1 H), 7,83 (bs, 2 H), 7,71 (bs, 1H), 7,51 (bs, 1 H), 7,45 (dd, 2 H), 7,37 (bs, 1 H), 7,25 (bd, 2 H), 7,10 (t, 2 H), 6,90 (bt, 1 H), 3,8-3,2 (m, 10 H), 3,06 (dd, 2 H),
15 2,81 (bs, 3 H).

Ejemplo 57

Dihidrocioruro de *N*-(2-fluorofenil)-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)urea (E57)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 75% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y 1-fluoro-2-isocianato-
20 benceno.

MS: (ES/+) m/z: 484[MH⁺] C₂₈H₃₀FN₅O requiere 483.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,9 (bs, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,8 (bs, 1H), 8,67 (s, 1 H), 8,11 (t, 1 H), 7,86 (bs, 2H), 7,71 (bs, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,37 (bs, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 6,90 (m, 1 H), 3,69 (d, 2 H), 3,5-3,2 (m, 8 H), 3,09 (m, 2 H), 2,82 (bs, 3 H).

Ejemplo 58

30 Dihidrocioruro de *N*-[4-(metiloxi)fenil]-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)urea (E58)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 54% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y 1-isocianato-4-(metiloxi)benceno.

35 MS: (ES/+) m/z: 496[MH⁺] C₃₀H₃₃N₅O₂ requiere 495.

^1H -RMN (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,66 (bs, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,82 (bs, 1H), 8,80 (s, 1 H), 7,88 (bs, 2 H), 7,76 (bs, 1H), 7,50 (bs, 1 H), 7,39 (bs, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 6,88 (m, 1 H), 7,34 (d, 2 H), 6,84 (d, 2 H), 3,72 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,6-3,0 (m, 10 H), 2,81 (bs, 3 H).

5 Ejemplo 59

Dihidrocloreuro de *N*-[3-(metiloxi)fenil]-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)urea (E59)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 58% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 1-isocianato-3-(metiloxi)-benceno.

MS: (ES/+) m/z : 496[MH^+] $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$ requiere 495.

^1H -RMN (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,54 (bs, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,99 (s, 1H), 8,80 (bs, 1 H), 7,91 (t, 1 H), 7,85 (bs, 2 H), 7,73 (bs, 1H), 7,52 (bs, 1 H), 7,39 (bs, 1H), 7,25 (m, 2 H), 7,15 (t, 1 H), 6,90 (m, 1 H), 3,72 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,6-3,0 (m, 10 H), 2,81 (bs, 3 H).

Ejemplo 60

Dihidrocloreuro de *N*-[2-(metiloxi)fenil]-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)urea (E60)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 42% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 1-isocianato-2-(metiloxi)-benceno.

MS (ES/+) m/z : 496[MH^+] $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$ requiere 495.

^1H -RMN (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,77 (bs, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 8,83 (bs, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,10 (dd, 1 H), 7,88 (bs, 2 H), 7,75 (bs, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,40 (bs, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,0-6,8 (m, 4 H), 3,86 (s, 3 H), 3,72 (d, 2 H), 3,6-3,2 (m, 8 H), 3,08 (m, 2 H), 2,84 (bs, 3 H).

Ejemplo 61

Dihidrocloreuro de *N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)-*N'*-[2-(trifluorometil)fenil]urea (E61)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 63% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 1-isocianato-2-(trifluorometil)benceno.

MS (ES/+) m/z: 534[MH⁺] C₃₀H₃₀F₃N₅O requiere 533.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,83 (bs, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 8,83 (bs, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,14 (dd, 1 H), 7,88 (bs, 2 H), 7,73 (bs, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,38 (bs, 1 H), 7,25 (m, 3 H), 6,91 (m, 1 H), 3,69 (m, 2 H), 3,6–3,2 (m, 8 H), 3,07 (m, 2 H), 2,83 (bs, 3 H).

Ejemplo 62

Dihidrocloreuro de N-(3-{2-[4-(6-metil-1-naftalenil)-1-piperazini]etil}fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea (E62)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 23% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno.

MS: (ES/+) m/z: 534[MH⁺] C₃₁H₃₁F₃N₄O requiere 533.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,41 (bs, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,81 (bs, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,86 (bs, 2 H), 7,72 (bs, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,6–7,5 (m, 2 H), 7,41 (bs, 1 H), 7,35–7,25 (m, 3 H), 6,97 (d, 1 H), 3,76 (bm, 2 H), 3,7–3,3 (bm, 6 H), 3,27 (bm, 2 H), 3,11 (m, 2 H), 2,85 (bs, 3 H).

Ejemplo 63

Dihidrocloreuro de N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)-N'-[4-(trifluorometil)fenil]urea (E63)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 45% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno.

MS: (ES/+) m/z: 534[MH⁺] C₃₀H₃₀F₃N₅O requiere 533.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,34 (bs, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 8,71 (bs, 1 H), 7,81 (t, 1 H), 7,63 (m, 5 H), 7,54 (s, 1 H), 7,53 (bs, 1 H), 7,27 (bs, 2 H), 6,93 (bd, 1 H), 3,8–3,1 (bm, 10 H), 3,07 (dd, 2 H), 2,79 (bs, 3 H).

Ejemplo 64

Dihidrocloreuro de N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)-N'-propilurea (E64)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 53% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 1-isocianatopropano.

MS: (ES/+) m/z: 432[MH⁺] C₂₈H₃₃N₅O requiere 431.

¹H-RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10,5 (bs, 1 H), 8,75 (bs, 1 H), 8,54 (s, 1H), 7,83 (bs, 2 H), 7,7 (bs, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,38 (bs, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 6,81 (d, 1 H), 6,23 (bt, 1 H), 3,7–3,25 (bd, bt, 4 H), 3,6–3,3 (m, 4 H), 3,4–3,02 (m, m, 6 H), 2,81 (bs, 3 H), 1,41 (m, 2 H), 0,85 (t, 3 H).

5 Ejemplo 65

Dihidrocioruro de *N*-(1,1-dimetiletil)-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)urea (E65)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 79% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 2-isocianato-2-metilpropano.

10 MS: (ES/+) *m/z*: 448[MH⁺] C₂₇H₃₃N₅O requiere 445.

¹H-RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10,48 (bs, 1 H), 8,75 (bs, 1 H), 8,37 (s, 1H), 7,83 (bs, 2 H), 7,7 (bs, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,38 (bs, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 7,04 (dd, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 3,71–3,24 (bd, bt, 4 H), 3,6–3,3 (m, 4 H), 3,40 (m, 2 H), 15 3,02 (m, 2 H), 2,81 (bs, 3 H), 1,27 (s, 9 H).

Ejemplo 66

Dihidrocioruro de *N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)-*N'*-(fenilmetil)urea (E66)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 68% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) e (isocianatometil)benceno.

20 MS: (ES/+) *m/z*: 480 [MH⁺] C₃₀H₃₃N₅O requiere 479.

¹H-RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10,74 (bs, 1 H), 8,84 (bs, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 7,88 (bs, 2 H), 7,75 (bs, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,40 (bs, 1 H), 7,32 (m, 4 H), 7,20 (m, 25 3 H), 6,80 (m, 1 H), 6,77 (t, 1 H), 4,28 (d, 2 H), 3,70 (d, 2 H), 3,71 (d, 2 H), 3,6–3,2 (m, 8 H), 3,04 (m, 2 H), 2,85 (bs, 3 H).

Ejemplo 67

Dihidrocioruro de *N*-metil-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)-*N*-fenilurea (E67)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 47% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método F) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y *N*-metilanilina.

30 MS: (ES/+) *m/z*: 480 [MH⁺]. C₃₀H₃₃N₅O requiere 479.

¹H-RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10,9 (bs, 1 H), 8,85 (bs, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,9 (bs, 2 H), 7,75 (bs, 1 H), 7,44–7,36 (m, 4 H), 7,32–7,25 (m, 3 H), 7,24 (d, 1 H), 35 H),

7,20 (t, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 3,69 (bd, 2 H), 3,6–3,2 (m, 8 H), 3,26 (s, 3 H), 3,05 (m, 2 H), 2,85 (bs, 3 H).

Ejemplo 68

5 Dihidrocloruro de *N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-*N'*-fenilurea (E68)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 73% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) e isocianatobenceno.

MS: (ES/+) *m/z*: 466 [MH⁺] C₂₈H₃₁N₅O requiere 465.

10 ¹H-RMN (500MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10,4 (bs, 1 H), 8,95 (bd, 2 H), 8,75 (bs, 1 H), 7,83 (bs, 2 H), 7,7 (bs, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,45 (dd, 2 H), 7,38 (bs, 1 H), 7,27 (m, 4 H), 6,96 (m, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 3,73 (bd, 2 H), 3,6–3,3 (m, 6 H), 3,24 (t, 2 H), 3,08 (dd, 2 H), 2,81 (bs, 3 H).

Ejemplo 69

15 Dihidrocloruro de *N*-ciclohexil-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)urea (E69)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 64% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) e isocianatociclohexano.

20 MS: (ES/+) *m/z*: 472 [MH⁺] C₂₈H₃₇N₅O requiere 471.

¹H-RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 8,84 (bs, 1 H), 8,5 (bd, 1 H), 7,9 (bs, 2 H), 7,78 (bs, 1 H), 7,4 (bs, 2 H), 7,26 (m, 2 H), 6,8 (d, 1 H), 6,2 (bd, 1 H), 3,7–3,2 (m, 11 H), 3,03 (dd, 2 H), 2,85 (bs, 3 H), 1,8 (m, 2 H), 1,65 (m, 2 H), 1,5 (m, 1 H), 1,25 (m, 3 H), 1,15 (m, 2 H).

25 Ejemplo 70

Dihidrocloruro de *N*-etil-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)tiourea (E70)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 74% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) e isotiocianatoetano.

30 MS: (ES/+) *m/z*: 434 [MH⁺] C₂₈H₃₁N₅S requiere 433.

¹H-RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 11,11 (bs, 1 H), 9,73 (bs, 1 H), 8,93 (bs, 1 H), 7,99 (m, 3 H), 7,82 (bd, 1 H), 7,44 (s, 2 H), 7,30 (m, 2 H), 7,03 (dd, 1 H), 3,8–3,2 (m, 12 H), 3,1 (m, 2 H), 2,9 (bs, 3 H), 1,10 (t, 3 H).

35 Ejemplo 71

Dihidrocioruro de *N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)-*N'*-[2-(2-tienil)etil]urea (E71)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 46% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 2-(2-isocianatoetil)tiófeno.

MS: (ES/+) *m/z*: 500 [MH⁺] C₂₈H₃₃N₅OS requiere 499.

¹H-RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10,48 (bs, 1 H), 8,75 (bs, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 7,83 (m, 3 H), 7,68 (bs, 1 H), 7,48 (bs, 1 H), 7,36 (bs, 1 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,19 (t, 1 H), 7,15 (dt, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 6,82 (dt, 1 H), 6,3 (t, 1 H), 3,71 (bd, 2 H), 3,6-3,2 (m, 12 H), 3,02 (m, 2 H), 2,95 (bs, 2 H), 2,81 (bs, 3 H).

Ejemplo 72

Dihidrocioruro de *N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)-*N'*-feniltiourea (E72)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 59% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) e isotiocianatobenceno.

MS: (ES/+) *m/z*: 482 [MH⁺] C₂₈H₃₁N₅S requiere 481.

¹H-RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10,55 (bs, 1 H), 10,09 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 8,75 (bs, 1 H), 7,83 (bs, 2 H), 7,68 (bs, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,49 (d, 2 H), 7,4-7,3 (m, 2 H), 7,35 (bs, 1 H), 7,31 (t, 2 H), 7,10 (t, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 3,71 (d, 2 H), 3,5-3,2 (m, 8 H), 3,09 (m, 2 H), 2,80 (bs, 3 H).

Ejemplo 73

Dihidrocioruro de *N*-ciclopentil-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)urea (E73)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 96% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) e isocianatociclopentano.

MS (ES/+) *m/z*: 458 [MH⁺] C₂₈H₃₅N₅O requiere 457.

¹H-RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 10,94 (bs, 1 H), 8,89 (bs, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,83 (bs, 2 H), 7,80 (bd, 1 H), 7,43 (bs, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 6,81 (m, 1 H), 6,35 (bd, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,8-3,2 (bm, 10 H), 3,04 (dd, 2 H), 2,88 (bs, 3 H), 1,80 (m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,51 (m, 2 H), 1,34 (m, 2 H).

Ejemplo 74

Dihidrocioruro de *N*-(1-metilpropil)-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)urea (E74)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 80% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 2-isocianatobutano.

MS: (ES/+) m/z: 446 [MH⁺] C₂₇H₃₅N₅O requiere 445.

- 5 ¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 11,07 (bs, 1 H), 8,91 (bs, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,95 (bm, 2 H), 7,81 (bd, 1 H), 7,43 (bs, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 6,80 (m, 1 H), 6,17 (bd, 1 H), 3,8-3,2 (bm, 11 H), 3,06 (dd, 1 H), 2,89 (bs, 3 H), 1,39 (q, 1 H), 1,04 (d, 3 H), 0,85 (t, 3 H).

Ejemplo 75

- 10 Dihidrocioruro de *N*-etil-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)urea (E75)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) e isocianatoetano.

- 15 MS: (ES/+) m/z: 418 [MH⁺] C₂₈H₃₁N₅O requiere 417.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,89 (bs, 1 H), 8,60 (bs, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 7,92 (bs, 2 H), 7,80 (bs, 1 H), 7,44 (s, 2 H), 7,19 (m, 2 H), 6,81 (m, 1 H), 3,71 (d, 2 H), 3,6-3,2 (m, 10 H), 3,07 (m, 2 H), 2,87 (bs, 3 H), 1,02 (t, 3 H).

Ejemplo 76

- 20 Dihidrocioruro de *N*-(2-metilfenil)-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)urea (E76)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 60% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 1-isocianato-2-metilbenceno.

- 25 MS: (ES/+) m/z: 480 [MH⁺] C₃₀H₃₃N₅O requiere 479.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,65 (bs, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,85 (m, 2 H), 7,79 (d, 1 H), 7,72 (bs, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,37 (bs, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,09 (m, 2 H), 6,88 (m, 2 H), 3,69 (d, 2 H), 3,6-3,2 (m, 6 H), 3,06 (m, 2 H), 2,81 (bs, 3 H), 2,22 (s, 3 H).

Ejemplo 77

- 30 Dihidrocioruro de *N*-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-*N'*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)urea (E77)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 60% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de 3-{2-

- 35 [4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y 1-isocianato-3,5-

bis(trifluorometil)benceno.

MS:(ES/+) m/z: 602 [MH⁺] C₃₁H₂₉F₆N₅O requiere 601.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,6 (b, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 8,85 (bs, 1 H), 8,15 (s, 2 H), 7,9 (bs, 2 H), 7,78 (bs, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,8 (s, 1 H),
5 7,43 (bs, 1 H), 7,32 (d, 2 H), 6,99 (t, 1 H), 3,76 (bd, 2 H), 3,4–3,7 (bm, 6 H), 3,29 (t, 2 H), 3,13 (dd, 2 H), 2,87 (bs, 3 H).

Ejemplo 78

Sal de dihidrocloruro de N-metil-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazini]etil}fenil)-N'-fenilurea

10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 85% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas (Método E) partiendo de N-metil-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazini]etil}anilina (D7) e isocianatobenceno.

MS: (ES) m/z: 480 [MH⁺]. C₃₀H₃₅Cl₂N₅O requiere 479.

15 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,90 (1H, bs), 8,80 (1H, bs), 8,18 (1H, s), 7,88 (2H, bs), 7,75 (1H, bs), 7,43 (2H, d), 7,37 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,30 (1H, bs), 7,25–7,15 (2H, m), 7,19 (2H, dt), 6,92 (1H, tt), 3,69 (4H, br d), 3,60–3,20 (6H, m), 3,28 (3H, s), 3,12 (2H, m), 2,85 (2H, s).

Ejemplo 79

20 **Sal de dihidrocloruro de 1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)]-1-piperazini]etil}fenil)-3-fenil-2-imidazolidinona (E79)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 50% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas a partir de bromuros de arilo (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-bromofenil)etil]-1-piperazini]-2-metilquinolina (D14) y 1-fenil-2-imidazolidinona, utilizando 3,0 equiv. de CuI y N,N'-dimetiletildiamina.

MS: (ES/+) m/z: 492 [MH⁺]. C₃₁H₃₃N₅O requiere 491.

30 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 11,0 (1H, br s), 8,90 (1H, br s), 7,94 (2H, br s), 7,80 (1H, br s), 7,71 (1H, br s), 7,68 (2H, d), 7,51 (1H, br d), 7,39 (1H, m), 7,09 (1H, m), 7,05 (1H, d), 4,01 (4H, s), 3,80–3,20 (10H, m), 3,17 (2H, dd), 2,90 (2H, br s).

Ejemplo 80

Sal de dihidrocloruro de 1-[4-(metiloxi)fenil]-3-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazini]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E80)

35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 16% de acuerdo con

el procedimiento general para la preparación de ureas a partir de bromuros de arilo (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-bromofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D14) y 1-[4-(metiloxi)fenil]-2-imidazolidinona utilizando 6,0 equiv. de CuI y N,N'-dimetiletildiamina, que se añadieron en dos diferentes porciones de 3,0 equiv.

5 MS: (ES/+) m/z: 522 [MH⁺]. C₂₃H₂₅N₅O₂ requiere 521.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,57 (1H, br s), 8,76 (2H, br s), 7,84 (2H, br s), 7,69 (1H, br s), 7,68 (1H, s), 7,52 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,01 (1H, d), 6,94 (2H, d), 3,95 (4H, s), 3,74 (3H, s), 3,72-3,13 (12H, m), 2,82 (3H, br s).

10 Ejemplo 81

Sal de dihidrocloruro de 1-[2-(metiloxi)fenil]-3-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazinil}etil)fenil]-2-imidazolidinona (E81)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 85% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas a partir de bromuros de arilo (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-bromofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D14) y 1-[2-(metiloxi)fenil]-2-imidazolidinona utilizando 6,0 equiv. de CuI y N,N'-dimetiletildiamina, que se añadieron en dos diferentes porciones de 3,0 equiv.

MS: (ES/+) m/z: 522 [MH⁺]. C₂₃H₂₅N₅O₂ requiere 521.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,93 (1H, br s), 8,88 (1H, br s), 7,93 (2H, br s), 7,79 (1H, br s), 7,67 (1H, br s), 7,48 (1H, dd), 7,44 (1H, br s), 7,37 (1H, t), 7,32 (2H, m), 7,14 (1H, br d), 7,01 (2H, m), 4,00 (2H, dd), 3,86 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,75 (2H, br d), 3,70-3,20 (8H, m), 3,15 (2H, dd), 2,89 (3H, br s).

Ejemplo 82

Sal de dihidrocloruro de 1-(2-metilfenil)-3-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazinil}etil)fenil]-2-imidazolidinona (E82)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 85% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas a partir de bromuros de arilo (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-bromofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D14) y 1-(2-metilfenil)-2-imidazolidinona utilizando 3,0 equiv. de CuI y N,N'-dimetiletildiamina.

MS: (ES/+) m/z: 506 [MH⁺]. C₃₂H₃₄N₄O requiere 505.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,90 (1H, br s), 8,90 (1H, br s), 7,93 (br s, 2H), 7,80 (1H, br s), 7,67 (1H, s), 7,49 (dd, 1H), 7,44 (1H, br s), 7,40-7,20 (m, 5H), 7,02 (1H, dd), 4,03 (2H, t), 3,88 (2H, t), 3,74 (2H, br d), 3,70-3,20 (8H, m), 3,15 (2H, dd), 2,89 (3H, br s), 2,26 (3H, s).

Ejemplo 83

Sal de dihidrocloruro de 1-(3-metilfenil)-3-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E83)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas a partir de bromuros de arilo (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-bromofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D14) y 1-(3-metilfenil)-2-imidazolidinona utilizando 10 % en moles de CuI y N,N'-dimetiletildiamina.

MS: (ES/+) m/z: 506 [MH⁺]. C₃₂H₃₅N₅O requiere 505.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,80 (1H, br s), 8,85 (1H, br s), 7,89 (2H, br s), 7,76 (1H, br s), 7,70 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,42 (2H, br m), 7,37 (1H, t), 7,24 (1H, t), 7,02 (1H, d), 6,89 (1H, d), 3,98 (4H, s), 3,74 (2H, br d), 3,60-3,30 (8H, m), 3,14 (2H, dd), 2,86 (3H, br s), 2,32 (3H, s).

Ejemplo 84

Sal de dihidrocloruro de 1-(4-metilfenil)-3-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E84)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 65% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de ureas a partir de bromuros de arilo (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-bromofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D14) y 1-(4-metilfenil)-2-imidazolidinona utilizando 3,0 equiv. de CuI y N,N'-dimetiletildiamina.

MS: (ES/+) m/z: 506 [MH⁺]. C₃₂H₃₅N₅O requiere 505.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,94 (1H, br s), 8,90 (1H, br s), 7,94 (2H, br s), 7,80 (1H, br s), 7,71 (1H, br s), 7,53 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,45 (1H, br s), 7,38 (1H, t), 7,19 (2H, d), 7,04 (1H, d), 3,99 (4H, s), 3,75 (2H, br d), 3,70-3,30 (8H, m), 3,16 (2H, dd), 2,90 (3H, br s), 2,00 (3H, s).

Procedimiento general para la síntesis de ureas y carbamatos cíclicos y sus correspondientes sales de dihidrocloruro, partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D3): Método G

Se adicionaron diisopropiletilamina (1,5 eq) y un clorofornato o isocianato (1,2 eq) de manera sucesiva a una disolución agitada de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (1 eq) en diclorometano a 0°C. La disolución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución saturada acuosa de NH₄Cl y salmuera y luego se secó sobre Na₂SO₄. La disolución se concentró a presión reducida. El material bruto se disolvió en dimetilformam-

da, se enfrió hasta 0°C, y se adicionó por partes NaH (1,1 eq) bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego se eliminó el disolvente por medio de un cartucho SCX. El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílica) eluyendo con un gradiente de diclorometano/MeOH 99/1 a diclorometano/MeOH 98/2 para obtener el compuesto final (los rendimientos variaban de 22 a 87%).

La base libre pudo convertirse en su sal de dihidrocloruro disolviendo el compuesto en Et₂O y MeOH y adicionando gota a gota una disolución etérea 1 M de HCl (2,1 eq). Se precipitó un sólido amarillo y la suspensión se agitó durante 15 min. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un material bruto que se trituró con Et₂O. El compuesto final se recuperó luego por filtración (rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 85

Dihidrocloruro de 1-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)-2-imidazolidinona (E85)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 22% de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de ureas y carbamatos cíclicos (Método G) partiendo de 3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)anilina (D3) y 1-cloro-2-isocianatoetano, a través de la base libre 1-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)-2-imidazolidinona.

MS: (ES) m/z: 416 [MH⁺]. C₂₅H₂₈N₅O requiere 415.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,60 (bs, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,96 (bs, 1H), 6,92 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,7-3,2 (m, 10H), 3,08 (m, 2H), 2,82 (bs, 3H).

Preparación alternativa de 1-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)-2-imidazolidinona

Hidrocloruro de (3-aminofenil)acetato de metilo

Se suspendió ácido 3-aminofenilacético (1 en p.) en metanol (5 vol) bajo nitrógeno a 20°C. Se añadió clorotrimetilsilano (1,26 vol) durante 60 minutos a 20°C. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante una hora, luego se concentró a presión reducida hasta 3 vol. Se adicionó éter metil-t-butílico (4 vol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter metil-t-butílico (4 x 1 vol). El material se secó en el horno a 40°C durante 5 horas para dar el compuesto del título.

MS: (ES) m/z: 166 [MH⁺]. C₉H₁₁NO₂ requiere 165.

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 7,40 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 3,74 (s,

2H), 3,58 (s, 3H).

[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)fenil]acetato de metilo

Se suspendió hidrocioruro de (3-aminofenil)acetato de metilo en diclorometano (7 vol) bajo nitrógeno. Se añadió diisopropiltilamina (1,04 vol) a 20°C durante 30 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 20°C. Se adicionó gota a gota isocianato de 2-cloroetilo (0,44 vol) a 20°C durante 100 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante tres horas. Se adicionó gota a gota una disolución saturada de cloruro de amonio (5 vol) durante 10 min y la mezcla resultante se agitó durante diez minutos. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (5 vol). Se añadió tetrahidrofurano (2 x 3 vol) y la mezcla se concentró hasta 2 vol. Se adicionó tetrahidrofurano seco (5 vol), y la mezcla se concentró hasta 2 vol. Se añadió THF seco (3 vol) bajo nitrógeno a 20°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se adicionó en porciones ter-butóxido de potasio (0,56 en p.) en 5 etapas, dejando 20 minutos entre dos adiciones posteriores. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante una hora. Se adicionó gota a gota ácido clorhídrico (0,5 N, 2 vol) durante 20 minutos. Se adicionó acetato de etilo (10 vol) y la fase orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (4%, 2 vol) y salmuera (2 vol), y la capa orgánica se evaporó luego hasta sequedad al vacío para dar el compuesto del título (rendimiento general: 90% p/p).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,50–7,45 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,98 (br. s, 1H), 4,95 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,54 (t, 2H).

1-[3-(2-hidroxietil)fenil]-2-imidazolidinona

Se disolvió [3-(2-oxo-1-imidazolidinil)fenil]acetato de metilo en diclorometano seco (10 vol). Se adicionó gota a gota borhidruro de litio (solución 2 M en THF, 4,3 vol) durante 1 hora a 20°C. La suspensión resultante se agitó a 20°C durante 2,5 horas. Se añadió agua (2 vol) gota a gota a 20°C durante 60 minutos. La suspensión resultante se concentró hasta 2 vol y se adicionó disolución acuosa de cloruro de amonio (7%, acidez corregida con 10% de ácido clorhídrico hasta pH 3, 3 vol). La suspensión se agitó a 20°C durante 2 horas, luego se filtró. La torta filtrante se lavó cuidadosamente con disolución acuosa de cloruro de amonio (7%, acidez corregida con 10% de ácido clorhídrico hasta pH 3, 2 vol) y agua (2 vol) hasta que el filtrado tuviera una acidez de pH 7. La torta filtrante se secó a 80°C para dar el compuesto del título (75% del teórico).

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 7,36–7,27 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 4,58 (br. s, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,64 (t,

2H).

Metansulfonato de 2-[3-(2-Oxo-1-imidazolidinil)fenil]etilo

Se suspendió 1-[3-(2-hidroxietil)fenil]-2-imidazolidinona en DMF (4 vol) y se calentó hasta 35°C hasta que se obtuvo una disolución clara. Se adicionó gota a gota trietilamina (1 vol) a 30°C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió hasta 20°C y se añadió cloruro de metansulfonilo (0,46 vol) durante 30 min. La suspensión resultante se agitó a 20°C durante 15 minutos. Se añadió diclorometano (10 vol), y la capa orgánica se lavó con salmuera/agua (1:1) (5 vol) y después agua (3 x 5 vol). La fase orgánica se concentró hasta 1 vol, y se adicionó metanol (4 vol), en caso de no haber obtenido una disolución completa, la mezcla se calentó hasta 35°C a fin de disolver el sólido. Se adicionó éter metil-t-butílico (10 vol) y la suspensión se dejó reposar durante 18 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró; la torta filtrante se lavó con éter metil-t-butílico (2 vol). El sólido se secó a 40°C durante 18 horas para dar el compuesto del título (70% del teórico).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,54 (s, 1H), 7,40–7,25 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 4,72 (br. s, 1H), 4,41 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,87 (s, 3H).

De modo alternativo, se suspendió 1-[3-(2-hidroxietil)fenil]-2-imidazolidinona en acetonitrilo (5 vol) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. Se adicionó gota a gota trietilamina (1 vol) durante 15 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió cloruro de metansulfonilo (0,73 vol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con acetato de etilo (10 vol). La mezcla se lavó con una disolución saturada de cloruro de amonio (2 x 3 vol), seguido por agua-salmuera 1:1 (2 x 3 vol). La fase orgánica se concentró hasta 5 vol, se añadió acetato de etilo (5 vol) y la disolución se evaporó hasta sequedad, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (rendimiento: 90% del teórico).

Trifluorometansulfonato de 2-metil-5-quinolinilo

Se suspendió hidrobromuro de 5-hidroxi-2-metilquinolina (documento WO2002034754, Chem. Abstr. 136:355241, 1 en p., 1 eq) en acetato de etilo (20 vol) y se añadió una disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (7 vol). La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (7 vol) y se separaron las dos capas. La capa orgánica se concentró hasta 2 vol, luego se adicionó acetato de etilo (2 x 3 vol) y la mezcla se concentró hasta 2 vol cada vez. Se adicionó tolueno (2 x 10 vol) y la mezcla se concentró hasta 2 vol cada vez para dar una suspensión de 5-hidroxi-2-metilquinolina. Se adicionaron tolueno (9 vol) y piridina

29 N 902

(0,68 vol, 1,33 eq) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se adicionó gota a gota anhídrido trifílico (1,27 vol, 1,2 eq), manteniendo la temperatura a 0°C y luego calentando hasta 25°C durante 3 horas. Se adicionó una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (7 vol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se separaron las dos capas y la capa orgánica se lavó con agua (7 vol), una disolución al 4% de hidrógeno-carbonato de sodio (7 vol), agua (7 vol), luego se concentró hasta 3 volúmenes. Se adicionó tolueno (2 x 7 vol) y la mezcla se concentró hasta 3 volúmenes para dar una disolución marrón bruta del compuesto del título (70% del teórico), que se usó sin posterior purificación.

10 **4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

Una disolución de trifluorometansulfonato de 2-metil-5-quinolinilo (1 en p., 1 eq) en tolueno (7 vol) se desgasificó a presión reducida, luego se bañó con nitrógeno. A la mezcla se adicionaron N-Boc-piperazina (1,05 eq), carbonato de cesio molido (1,5 eq), (+/-)-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 0,15 eq) y acetato de paladio (0,05 eq). La mezcla resultante se agitó a 95°C durante 16 horas. La disolución se enfrió y se concentró hasta aproximadamente 4 vol y se añadieron 10 vol de ciclohexano, dando una suspensión. La suspensión se agitó durante 30 minutos y se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice (aproximadamente 2,5 vol). El filtrado se lavó con 10 vol de agua y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de sólido marrón que se llevó directamente a la siguiente etapa.

20 **2-Metil-5-(1-piperazinil)quinolina**

A una disolución de 4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo en 2-propanol (3 vol) se adicionó gota a gota ácido clorhídrico (37%, 3 vol). La mezcla se agitó a 40°C durante 1,5 horas, luego se concentró. Se añadió agua (30 vol) y la disolución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 vol). La capa acuosa se basificó con una solución acuosa de carbonato de sodio, luego se extrajo con diclorometano (5 x 40 vol). Los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron para dar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino (80% del teórico, 2 etapas).

25 **1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E85)**

Se suspendieron metansulfonato de 2-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)fenil]etilo (1,32 en p.) y 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (1 en p.) en acetonitrilo (5 vol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se adicionó gota a gota diisopropiletilamina (1,53 vol) durante 30 minutos, y la mezcla se agitó luego a 75°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró hasta 2 vol y se diluyó

con acetato de etilo (7 vol). La capa orgánica se lavó con disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (2 x 3 vol), seguido de agua (1 x 3 vol). La capa orgánica se evaporó hasta sequedad, obteniendo el compuesto del título en forma de una espuma marrón (70% del teórico).

5 Sal de sulfato de E85: sulfato de 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona

Se suspendió 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (300 mg, 1 en p.) en metanol (6,0 ml, 20 vol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se dosificó una disolución de ácido sulfúrico (71 mg, 1 eq) en metanol.

10 Se sembró la disolución clara y se observó una cristalización sólida. La suspensión se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se secó a temperatura ambiente al vacío para dar la sal deseada.

La 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona puede existir como dos formas físicas diferentes, la forma 1 o la forma 2.

15 1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona, forma 1

La base libre se disolvió por completo en DCM (10 volúmenes) a reflujo. La mezcla se concentró al vacío (evaporador rotativo) a 40°C (temperatura externa), hasta que se inició la cristalización (mezcla reducida hasta 2-3 volúmenes). La suspensión se enfrió hasta 25°C, luego se adicionó éter metil-ter-butílico (10 volúmenes) con agitación. La suspensión se agitó a 25°C durante 18 horas. El precipitado se filtró, se lavó con éter metil-ter-butílico (1 vol) y se secó a 40°C durante 18 horas para dar el compuesto del título; p. f. 170°C.

25 1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona, forma 2

La base libre se disolvió por completo en DCM (10 volúmenes) a reflujo. La disolución se enfrió hasta 25°C, luego se adicionó éter metil-ter-butílico (10 volúmenes) con agitación. La suspensión se agitó a 25°C durante la noche. El precipitado formado de esa manera se filtró, se lavó con éter metil-ter-butílico-DCM (1:1, 2 x 1 volumen) y se secó a 40°C durante 18 horas para dar el compuesto del título; p. f. 164°C.

Ejemplo 86

Dihidrocloruro de 3-{3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona (E86)

35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 81% de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de ureas y carbamatos cíclicos (Método G)

partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D3) y cloruro (2-bromoetil)carbámico.

MS: (ES) m/z: 417 [MH⁺]. C₂₈H₂₈N₄O₂ requiere 416.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,99 (bs, 1H), 8,87 (bm, 1H), 7,91 (bm, 2H), 7,79 (bm, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,72-3,3 (m, 10H), 3,15 (m, 2H), 2,87 (bs, 3H).

Ejemplo 87

Dihidrocloruro de 1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (E87)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 87% de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de ureas y carbamatos cíclicos (Método G) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D3) y 1-cloro-3-isocianatopropano.

MS: (ES) m/z: 430 [MH⁺]. C₂₈H₃₁N₅O requiere 429.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 11,05 (bs, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,46 (bs, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,70 (bm, 4H), 3,63 (t, 2H), 3,6-3,3 (bm, 6H), 3,24 (t, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,95 (t, 2H).

Ejemplo 88

Dihidrocloruro de 3-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)tetrahidro-2H-1,3-oxazin-2-ona (E88)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 75% de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de ureas y carbamatos cíclicos (Método G) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D3) y cloruro (3-cloropropil)carbámico.

MS: (ES) m/z: 431 [MH⁺]. C₂₈H₃₀N₄O₂ requiere 430.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,89 (bs, 1H), 8,84 (bm, 1H), 7,89 (bm, 2H), 7,76 (bm, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,72-3,3 (m, 10H), 3,66 (t, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,85 (bs, 3H), 2,10 (m, 2H).

Procedimiento general para la síntesis de derivados de amida cíclica, urea y carbamato de 1-(3-aminofenil)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etanol (D8) y sus correspondientes sales de dihidrocloruro a partir de 1-(3-acetilfenil)-2-amidas cíclicas, ureas y carbamatos. Método H

Se adicionó gota a gota AlCl₃ (1% p/p) y luego bromo (1 eq) a una disolución agitada de una 1-(3-acetilfenil)-2-amida cíclica, urea o carbamato (1 eq) en Et₂O o

diclorometano a 0°C. La disolución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃, una disolución saturada acuosa de NH₄Cl y salmuera y luego se secó sobre Na₂SO₄. La disolución se concentró a presión reducida. El material bruto se disolvió en dimetilformamida y se añadieron 2-metil-5-(1-piperazini)quinolina (D3) (1 eq) y Na₂CO₃ (1,5 eq). La disolución se agitó durante 2-4 h a temperatura ambiente. Luego se añadió MeOH en un volumen igual con respecto a la dimetilformamida, seguido por NaBH₄ (2 eq) y la disolución se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por medio de un cartucho SCX. El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de diclorometano/MeOH 99/1 a diclorometano/MeOH 98/2 para obtener el compuesto final (los rendimientos variaban de 39 a 71%).

La base libre pudo convertirse en su sal de dihidrocloruro disolviendo el compuesto en Et₂O y MeOH y adicionando una disolución etérea 1 M de HCl (2,1 eq) gota a gota. Se precipitó un sólido amarillo y la suspensión se agitó durante 15 min. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un material bruto que se trituró con Et₂O. El compuesto final se recuperó luego por filtración (rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 89

Dihidrocloruro de 1-(3-(1-hidroxi-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)-fenil)-2-pirrolidinona (E89)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 25% de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de derivados de amida cíclica, urea y carbamato de 1-(3-aminofenil)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etanol (Método H) partiendo de 1-(3-acetilfenil)-2-pirrolidinona (D9) y 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D3).

MS: (ES) m/z: 431 [MH⁺]. C₂₈H₃₀N₄O₂ requiere 430.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,2 (bs, 1H), 8,8 (bs, 1H), 7,86 (bs, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (bs, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,38 (bs, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,38 (bs, 1H), 5,18 (dd, 1H), 3,83 (t, 2H), 3,78 (bt, 2H), 3,7-3,2 (m, 8H), 2,83 (bs, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,07 (q, 2H).

Ejemplo 90

Dihidrocloruro de 1-(3-(1-hidroxi-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)-fenil)-2-azetidionona (E90)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 39% de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de derivados de amida cíclica, urea y carba-

mato de 1-(3-aminofenil)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etanol (Método H) partiendo de 1-(3-acetilfenil)-2-azetidionona (D10) y 2-metil-5-(1-piperazinil)-quinolina (D3).

MS: (ES) m/z: 417 [MH⁺]. C₂₅H₂₈N₄O₂ requiere 416.

5 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,35 (bs, 1H), 8,84 (bs, 1H), 7,91 (bs, 2H), 7,77 (bs, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (t+bs, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,38 (bs, 1H), 5,19 (d, 1H), 3,8-3,2 (m, 12H), 3,09 (t, 2H), 2,86 (bs, 3H).

Ejemplo 91

10 Dihidrocloruro de 3-(3-{1-hidroxi-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (E91)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 34% de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de derivados de amida cíclica, urea y carbamato de 1-(3-aminofenil)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etanol (Método H) partiendo de 1-(3-acetilfenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (D11) y 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D3).

MS: (ES) m/z: 433 [MH⁺]. C₂₅H₂₈N₄O₃ requiere 432.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,3 (bs, 1H), 8,8 (bs, 1H), 7,89 (bs, 2H), 7,76 (bs, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,4 (bs, 1H), 5,21 (dd, 1H), 4,45 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,76 (bt, 2H), 3,7-3,2 (m, 8H), 2,85 (bs, 3H).

20 Ejemplo 92

Dihidrocloruro de 1-(3-{1-hidroxi-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E92)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 26% de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de derivados de amida cíclica, urea y carbamato de 1-(3-aminofenil)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etanol (Método H) partiendo de 1-(3-acetilfenil)-2-imidazolidinona (D12) y 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D3).

MS: (ES) m/z: 432 [MH⁺]. C₂₅H₂₈N₅O₂ requiere 431.

30 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,2 (bs, 1H), 8,8 (bs, 1H), 7,87 (bs, 2H), 7,74 (bs, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,40 (bs, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,98 (bs, 1H), 6,3 (bs, 1H), 5,14 (dd, 1H), 3,84 (t, 2H), 3,78 (bt, 2H), 3,7-3,0 (m, 10H), 2,84 (bs, 3H).

Ejemplo 93

35 1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2,5-pirrolidindiona (E93)

Se adicionó dihidro-2,5-furandiona (2 eq) a una disolución agitada de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6)(1 eq) en tolueno/piridina (3:2) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La disolución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, luego se irradió en un reactor a microondas (PersonalChemistry Emrys™ Optimiser, 300W, 170°C, 20 min, 4 ciclos), se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución saturada acuosa de NH₄Cl y salmuera y luego se secó sobre Na₂SO₄. La disolución se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de diclorometano/MeOH 99/1 a diclorometano/MeOH 98/2 para obtener el compuesto final con un rendimiento de 76%.

La base libre se convirtió en su sal de dihidrocloruro disolviendo el compuesto en Et₂O y MeOH y adicionando gota a gota una disolución etérea 1 M de HCl (2,1 eq). Se precipitó un sólido amarillo y la suspensión se agitó durante 15 min. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un material bruto que se trituró con Et₂O para dar el compuesto del título.

MS: (ES) m/z: 429 [MH⁺]. C₂₈H₂₉N₄O₂ requiere 428.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 11,1 (bs, 1H), 8,91 (bs, 1H), 7,94 (bs, 2H), 7,81 (bs, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,44 (bs, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,73 (bm, 2H), 3,59 (bm, 2H), 3,48 (bm, 4H), 3,33 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,89 (bs, 3H), 2,80 (bs, 4H).

Ejemplo 94

Dihidrocloruro de N-(3-{2-[4-(7-cloro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)acetamida (E94)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 65% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de las amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(7-cloro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D18) y cloruro de acetilo.

MS: (ES) m/z: 423 [MH⁺]. C₂₄H₂₇ClN₄O requiere 422.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,88 (bs, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,53 (bs, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 4-3,2 (bm, 10H), 3,07 (dd, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 95

Dihidrocloruro de N-(3-{2-[4-(7-cloro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)metansulfonamida (E95)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 65% utilizando un

procedimiento similar al Ejemplo E43 partiendo de 3-{2-[4-(7-cloro-2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazinil]etil}anilina (D18) y cloruro de metansulfonilo.

MS: (ES) m/z : 459 $[MH^+]$. $C_{23}H_{27}ClN_4O_2S$, 2HCl requiere 458.

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,69 (bs, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,7-3,2 (bm, 10H), 3,09 (dd, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

Ejemplo 96

Dihidrocloruro de N',N' -dimetil- N^2 -(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazinil]etil}fenil)glicinamida (E96)

Se adicionaron diisopropiletilamina (2 eq), NaI (2 eq) y 2-cloro- N,N -dimetilacetamida (1,1 eq) de manera sucesiva a una disolución agitada de 3-{2-[4-(7-cloro-2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazinil]etil}anilina (1 eq) en dimetilformamida a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La disolución se agitó durante 2 h a 60°C, luego se eliminó el disolvente por medio de un cartucho SCX. El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de diclorometano/MeOH 99/1 a diclorometano/MeOH 98/2 para obtener el compuesto final con un rendimiento de 38%.

La base libre se convirtió en su sal de dihidrocloruro disolviendo el compuesto en Et_2O y MeOH y adicionando una disolución etérea 1 M de HCl (2,1 eq) gota a gota. Se precipitó un sólido amarillo y la suspensión se agitó durante 15 min. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un material bruto que se trituró con Et_2O para dar el compuesto del título.

MS: (ES) m/z : 466 $[MH^+]$. $C_{28}H_{32}ClN_5O$ requiere 465.

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9,19 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,32 (bs, 1H), 7,25 (bd, 1H), 7,19 (bd, 1H), 4,37 (bs, 2H), 3,85 (bd, 2H), 3,65 (bm, 4H), 3,60 (dd, 2H), 3,45 (bt, 2H), 3,25 (dd, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

Ejemplo 97

2-Metil-5-(4-([3-(1H-pirazol-1-il)fenil]acetil)-1-piperazinil)quinolina (E97)

Se adicionaron EDC·HCl (1,5 eq), HOBt (2 eq) y 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D3) (1 eq) de manera sucesiva a una disolución agitada de ácido [3-(1H-pirazol-1-il)fenil]acético (D19) (1,1 eq) en dimetilformamida a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. El disolvente se eliminó por medio de un cartucho SCX. El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de diclorometano/MeOH 99/1 a diclorometano/MeOH 98/2 para dar el compues-

to del título con un rendimiento de 74%.

MS: (ES) m/z : 412 $[MH^+]$. $C_{25}H_{25}N_5O$ requiere 411.

^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,36 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 4,0–3,7 (m, 4H), 3,1–2,9 (m, 4H), 2,72 (s, 3H).

Ejemplo 98

2-Metil-5-(4-{2-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]etil}-1-piperazinil)quinolina (E98)

Una disolución de tetrahidrofurano 1 M de un complejo de borano-tetrahidrofurano (3 eq) se adicionó a una disolución agitada de 2-metil-5-(4-{3-(1H-pirazol-1-il)fenil]acetil}-1-piperazinil)quinolina (E97) (1 eq) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La disolución se calentó hasta 60°C durante 3 h. Se añadió una solución acuosa 3 N de HCl y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se purificó con un cartucho SCX para dar el compuesto del título con un rendimiento de 52%.

MS: (ES) m/z : 398 $[MH^+]$. $C_{25}H_{27}N_5$ requiere 397.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,45 (t, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,0–2,7 (m, 8), 2,70 (s, 3H).

Ejemplo 99

N-(3-{2-[4-(6-Fluoro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)acetamida (E99) 4-(6-Fluoro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla de 5-bromo-6-fluoro-2-metilquinolina (Chem. Pharm. Bull., 1989, 37 (8), 2103–8, 0,285 g), 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,285 g, 1,2 equiv.), $Pd(OA)_2$ (15% en moles, 0,04 g), bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 30 % en moles, 0,221 g), carbonato de cesio (1,5 equiv. 0,580 g) y tolueno (3,5 ml) se agitaron a 120°C durante 20 h en un tubo sellado. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Este producto bruto se purificó por cromatografía "flash" [SiO_2 ; DCM–MeOH (99:1)→(90:10)] para obtener el compuesto del título en forma de sólido incoloro (0,270 g, rendimiento de 65%).

MS: (ES/+) m/z : 348 $[MH^+]$. $C_{19}H_{24}FN_3O_2$ requiere 345.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,55 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,40–7,2 (m, 2H), 3,5–2,9 (m, 8H), 2,65 (s, 3H), 1,5 (s, 9H).

6-Fluoro-2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina

Una disolución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 4 ml) se adicionó a una disolución de 4-(6-fluoro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,178 g) en dioxano (4 ml) a 0°C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío y se

5 dividió en disolución acuosa de hidróxido de sodio y DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta obtener el compuesto del título (198 mg, rendimiento de 100%).

MS: (ES/+) m/z: 246 [MH]⁺. C₁₄H₁₆FN₃ requiere 245.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,55 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,40-7,2 (m, 2H), 3,5-2,9 (m, 8H), 2,65 (s, 3H).

10

6-Fluoro-2-metil-5-{4-[2-(3-nitrofenil)etil]-1-piperazinil}quinolina

Se adicionó N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml; 3 eq) a una disolución de 2-metil-5-(1-piperazinil)-6-fluoroquinolina (0,075 g; 1 eq) y metansulfonato de 2-(3-nitrofenil)etilo (D4) (0,08; 1,1 eq) en dimetilformamida (3,0 ml). La mezcla de reacción

15 se calentó hasta 100°C durante 10 horas. La disolución oscura se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (3 ml) y salmuera (1 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano a diclorometano-metanol

20 (98:2) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 42% (0,05 g).

MS; (ES) m/z: 395,2 [MH]⁺. C₂₂H₂₂FN₄O₂ requiere 394.

3-{2-[4-(6-Fluoro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina

Una disolución de 6-fluoro-2-metil-5-{4-[2-(3-nitrofenil)etil]-1-piperazinil}-quinolina (0,05 g; 1 eq) en metanol (3 ml) se adicionó gota a gota a una suspensión de

25 hierro en polvo (0,05 g; 7 eq) y cloruro de amonio (0,05 g; 7 eq) en agua (3 ml). Los reaccionantes se calentaron a reflujo durante 8 horas, con cantidades adicionales de hierro en polvo (total 0,05 g; 7 eq) y cloruro de amonio (0,05 g; 7 eq) añadidas en 3 porciones durante la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró empleando un filtro Millipore. El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (5 ml) y una disolución saturada acuosa de hidrógeno-

30 carbonato de sodio (2 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título con un rendimiento de 91% (0,04 g).

MS; (ES) m/z: 365 [MH]⁺. C₂₂H₂₃N₄ requiere 346.

35 ¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 8,50 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,75 (m,

1H), 7,60 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,65 (bs, 1H), 6,60 (m, 2H), 3,3–2,8 (bm, 12H), 3,15 (t, 4H), 2,75 (s, 3H).

N-(3-{2-[4-(6-Fluoro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)acetamida (E99)

- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 78% de acuerdo con el Método B para la preparación de amidas partiendo de 3-{2-[4-(6-fluoro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina y cloruro de acetilo.

MS: (ES) m/z: 407,5 [MH⁺]. C₂₄H₂₇FN₄O requiere 406.

- ¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 9,67 (bs, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,73 (dd, 10 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,46 (bs, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 3,17 (bs, 4H), 2,8–2,5 (bm, 8H), 2,64 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 100

N-(3-{2-[4-(8-Fluoro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)acetamida (E100)

- 15 **Trifluorometansulfonato de 8-fluoro-2-Metil-5-quinolinilo**

- Una disolución de 8-fluoro-2-metil-quinolin-5-ol (documento WO/2002034754) (103 mg, 0,58 mmol) y piridina (1 ml) en diclorometano (4 ml) se enfrió hasta 0°C y se añadió anhídrido trifluorometansulfónico (144 µl). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 1 h, luego se vertió en agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano (4:6) para obtener el compuesto del título (134 mg, rendimiento de 74%).

- ¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 8,31 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,60 (m, 25 2H), 2,82 (s, 3H).

Éster ter-butilco del ácido 4-(8-fluoro-2-metil-5-quinolin-5-il)-piperazin-1-carboxílico

- Se adicionaron 1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (96 mg, 0,52 mmol), carbonato de cesio (211 mg, 0,65 mmol), acetato de paladio (14 mg, 0,06 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (80 mg, 0,13 mmol) a una disolución de 8-fluoro-trifluorometansulfonato de 2-metil-5-quinolinilo (134 mg, 0,43 mmol) en tolueno (1,5 ml) bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 8 horas. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se neutralizó utilizando una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo en acetato de 35 etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concen-

traron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-clorhexano (1:9) para obtener el compuesto del título (50 mg, rendimiento de 34%).

MS; (ES) m/z: 346 [MH⁺]. C₁₉H₁₄FN₃O₂ requiere 345.

5 **8-Fluoro-2-metil-5-piperazin-1-il-quinolina**

Se disolvió éster ter-butílico del ácido 4-(8-fluoro-2-metil-5-quinolin-5-il)-piperazin-1-carboxílico (50 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y se adicionó HCl (2,5 ml de una disolución 4 N en dioxano) bajo agitación. Después de agitar durante 4 horas, el disolvente se evaporó para obtener un sólido blanco que se disolvió en agua, se basificó con hidróxido de sodio sólido (pH>10) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y luego se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (50 mg, rendimiento de 70%).

MS; (ES) m/z: 246 [MH⁺]. C₁₄H₁₆FN₃ requiere 245.

8-Fluoro-2-metil-5-{4-[2-(3-nitrofenil)etil]-1-piperazinil}quinolina

15 Se adicionó N,N-disisopropiletilamina (0,25 ml; 3 eq) a una disolución de 2-metil-5-(1-piperazinil)-8-fluoroquinolina (0,170 g; 1 eq) y metansulfonato de 2-(3-nitrofenil)etilo (D4) (0,17 g; 1 eq) en dimetilformamida (4,0 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 10 horas. La disolución oscura se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (3 ml) y salmuera (1 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano a diclorometano-metanol (98:2) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 46% (0,126 g).

25 MS; (ES) m/z: 395,5 [MH⁺]. C₂₂H₂₃FN₄O₂ requiere 394.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,38 (d, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 7,50 (t, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 6,95 (m, 1 H), 3,15 (m, 4 H), 2,95 (m, 2 H), 2,80-2,70 (m, 7 H), 2,75 (s, 3 H).

3-{2-[4-(8-Fluoro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina

30 Se adicionó gota a gota una disolución de 8-fluoro-2-metil-5-{4-[2-(3-nitrofenil)etil]-1-piperazinil}quinolina (0,126 g; 1 eq) en metanol (4 ml) a una suspensión de hierro en polvo (0,125 g; 7 eq) y cloruro de amonio (0,119 g; 7 eq) en agua (4 ml). Los reaccionantes se calentaron a reflujo durante 8 horas, con cantidades adicionales de hierro en polvo (total 0,125 g; 7 eq) y cloruro de amonio (0,119 g; 7 eq) añadidas en 3 porciones durante la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta tem-

peratura ambiente y se filtró utilizando un filtro Millipore. El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (5 ml) y una disolución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (2 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título con un rendimiento de 77% (0,090 g).

MS; (ES) m/z : 365,3 $[MH]^+$. $C_{22}H_{25}FN_4$ requiere 364.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,36 (d, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,05 (t, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 6,70 (m, 1 H), 6,55 (m, 2 H), 3,70 (bs, 2 H), 3,15 (bm, 4 H), 2,80–2,70 (m, 7 H), 2,75 (s, 3 H).

10 **N-(3-{2-[4-(8-Fluoro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)acetamida (E100)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 26% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(8-fluoro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina y cloruro de acetilo.

15 MS: (ES) m/z : 407,5 $[MH]^+$. $C_{24}H_{27}FN_4O$ requiere 406.

^1H -RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,74 (bs, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,46 (dd, 1H), 7,63 (bs, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,69 (bd, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

20 **Ejemplo 101**

Dihidroclořuro de (2-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)tiocarbamato de O-metilo (E101)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de carbamatos (Método D) partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) y clorotioformato de fenilo. El producto bruto obtenido se hidrolizó con NaOH acuoso 1 N en THF/MeOH 4:1 y se purificó de acuerdo con el procedimiento general indicado con anterioridad.

MS: (ES/+) m/z : 421 $[MH]^+$ $C_{25}H_{30}N_4O_2$ requiere 420.

30 ^1H -RMN (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11 (2H, s), 8,90 (1H, bs), 7,94 (2H, bs), 7,81 (1H, bs), 7,43 (1H, m), 7,33 (2H, t), 7,19 (1H, d), 4,0–3,2 (15H, m), 2,96 (3H, s).

Ejemplo 102

N-(3-{1-Hidroxi-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)acetamida (E102)

N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]acetil}fenil)acetamida

35 A una disolución agitada de 2-metil-5-(1-piperazini)quinolina (D6, 0,14 g, 1

eq) en DMF seca (5 ml) se adicionaron carbonato de potasio (0,11 g, 1,2 eq) y una disolución de N-[3-(2-cloroacetil)fenil]acetamida (J. Chem. Soc., 1949, 552, 553, 0,17 g, 1,2 eq) en DMF (3 ml) bajo una atmósfera inerte. La reacción se agitó durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con agua (8 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) utilizando un eluyente DCM-metanol (95:5), para dar el compuesto del título con un rendimiento de 42% (0,104 g).

MS; (ES) m/z: 403,2 [MH⁺]. C₂₄H₂₈N₄O₂ requiere 402.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,40 (d, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,59 (t, 2 H), 7,45 (t, 1 H), 7,39 (bs, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,18 (t, 4 H), 2,91 (bs, 4 H), 2,74 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H).

N-(3-{1-Hidroxi-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)acetamida (E102)

Se adicionó borhidruro de sodio (0,015 g, 1,6 eq) se adicionó a una disolución agitada de N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]acetil}fenil)acetamida (0,102 g, 1 eq) en DCM seco (2 ml) enfriado hasta 0°C bajo una atmósfera inerte. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) utilizando un eluyente DCM-metanol (97:3), para dar el compuesto del título con un rendimiento de 42% (0,104 g).

MS; (ES) m/z: 405,3 [MH⁺]. C₂₄H₂₈N₄O₂ requiere 404.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,60 (s+d, 2 H), 7,40 (d, 1 H), 7,30 (t, 1 H), 7,30-7,2 (d+s, 2 H), 7,20-7,10 (t, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 4,8 (dd, 1 H), 3,10 (bs, 4 H), 3,0 (bs, 2 H), 2,7 (m, 4 H), 2,7 (s, 3 H), 2,1 (s, 3 H).

Ejemplo 103

N-(5-Cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-N'-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)urea (E103)

Se adicionaron en porciones trietilamina (6 eq) y luego trifosgeno (0,5 eq) a una disolución agitada de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}anilina (D6) (1 eq) en diclorometano a 0°C bajo una atmósfera inerte. La reacción se agitó durante 1 h. A la mezcla se adicionaron acetonitrilo, diisopropiletilamina (2 eq) y 5-cloro-1,3-benzoxazol-2-amina (1,1 eq). La reacción se agitó durante 18 h.

La mezcla se extrajo con diclorometano y se lavó con disolución saturada

acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en un cartucho SPE (sílice), utilizando como eluyente un gradiente de diclorometano-MeOH 99:1 a diclorometano-MeOH 98:2, para obtener el compuesto del título (rendimiento de 47%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,35 (1H, d), 7,8 (1H, d), 7,6 (1H, t), 7,55 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,35-7,20 (4H, m), 7,15 (1H, d), 7,05 (1H, d), 3,35 (4H, m), 3,2 (4H, m), 3,1 (4H, s), 2,75 (3H, s).

Ejemplo 104

10 Dihidrocloruro de (R o S) N-(3-{1-hidroxi-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida (E104)

Se separó N-(3-{1-hidroxi-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida racémica (E40) por HPLC preparativa quiral empleando una columna Daicel Chiralcel OJ y una mezcla de n-hexano y etanol (75:25) como eluyente para obtener el compuesto del título como el enantiómero que se eluye en primer lugar.

MS: (ES/+) m/z: 502 [MH⁺]. $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ requiere 501,85.

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,18 (2 H, br s), 8,85 (1H, br s), 7,89 (3H, s), 7,77 (1H, br s), 7,53 (1H, d), 7,37 (2H, m), 7,18 (1H, d), 6,36 (1H, br s), 5,17 (1H, dd), 3,80-3,20 (10H, m), 2,85 (3H, s), 2,64 (3H, s), 2,53 (3H, s).

Ejemplo 105

25 Dihidrocloruro de (S o R) N-(3-{1-hidroxi-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida (E105)

Se separó N-(3-{1-hidroxi-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida racémica por medio de HPLC preparativa quiral utilizando una columna Daicel Chiralcel OJ y una mezcla de n-hexano y etanol (75:25) como eluyente para obtener el compuesto del título como el enantiómero que se eluye en segundo lugar.

MS: (ES/+) m/z: 502 [MH⁺]. $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ requiere 501,85.

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,18 (2 H, br s), 8,85 (1H, br s), 7,89 (3H, s), 7,77 (1H, br s), 7,53 (1H, d), 7,37 (2H, m), 7,18 (1H, d), 6,36 (1H, br s), 5,17 (1H, dd), 3,80-3,20 (10H, m), 2,85 (3H, s), 2,64 (3H, s), 2,53 (3H, s).

Procedimiento general para la preparación de imidas partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6): Método I

35 Se calentó una disolución de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-

piperazini[etil]anilina (D6), el anhídrido ftálico (2 eq) en piridina seca y tolueno seco (relación 2/3) en un aparato de microondas a 160°C durante 20 minutos bajo una atmósfera inerte. La mezcla se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con disolución saturada acuosa de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía, utilizando un cartucho SPE (sílice) y elución por gradiente de diclorometano/MeOH 99/1 a diclorometano-MeOH 95:5, para obtener los compuestos finales (los rendimientos variaban de 55 a 94%).

Ejemplo 106

10 **2-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini[etil]fenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (E106)**

Preparada a partir de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini[etil]anilina (D6) y 2-benzofuran-1,3-diona de acuerdo con el Método I.

MS; (ES) m/z : 477,3 [MH]⁺. C₃₀H₂₈N₄O₂ requiere 476.

15 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,37 (d, 1 H), 7,94 (m, 2 H), 7,79 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,58 (t, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 7,31-7,22 (m, 4 H), 7,06 (d, 1 H), 3,10 (m, 4 H), 2,80 (m, 2 H), 2,80 (m, 6 H), 2,70 (s, 3 H).

Ejemplo 107

20 **2-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini[etil]fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (E107)**

Se adicionó lentamente una disolución de trimetilaluminio (2,0 M en hexano, 1 eq) a una disolución agitada de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini[etil]anilina (D6, 1 eq) en diclorometano (0,1 M) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, luego se añadió gota a gota una disolución de ftalida (1 eq) en diclorometano. La disolución se agitó durante 2 h a 0°C, luego se dividió en disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y la disolución se concentró a presión reducida. La 2-(hidroximetil)-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini[etil]fenil]benzamida bruta se disolvió en diclorometano, luego se añadieron de modo sucesivo N,N-diisopropiletilamina (1 eq.) y cloruro de metansulfonilo (1 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se dividió en disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (cartucho SPE, sílice) eluyendo con un gradiente de diclorometano-metanol (100:2) a (98:2) para obtener el compuesto del título (rendimiento de 45%).

MS; (ES) m/z : 483,3 $[MH]^+$. $C_{30}H_{30}N_4O$ requiere 482.

^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,41 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,62–7,48 (m, 3 H), 7,44 (d, 1 H), 7,34–7,22 (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 7,09 (d, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 3,17 (t, 4 H), 2,84–2,74 (m, 8 H), 2,74 (s, 3 H).

5 **Ejemplo 108**

4-Fluoro-2-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (E108)

Preparada a partir de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y 4-fluoro-2-benzofuran-1,3-diona de acuerdo con el Método I.

10 MS; (ES) m/z : 495,3 $[MH]^+$. $C_{30}H_{27}FN_4O_2$ requiere 494.

^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,42 (d, 1 H), 7,84–7,82 (m, 2 H), 7,75 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 7,51–7,47 (m, 2 H), 7,35–7,28 (m, 4 H), 7,12 (d, 1 H), 3,19 (bs, 4 H), 3,10–2,70 (m, 8 H), 2,76 (s, 3 H).

Ejemplo 109

15 **5,6-dicloro-2-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

Preparada a partir de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y 5,6-dicloro-2-benzofuran-1,3-diona de acuerdo con el Método I.

MS; (ES) m/z : 545,2 $[MH]^+$. $C_{30}H_{26}Cl_2N_4O_2$ requiere 544.

20 ^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,42 (d, 1 H), 8,07 (s, 2 H), 7,75 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 7,49 (t, 1 H), 7,36–7,28 (m, 4 H), 7,11 (d, 1 H), 3,18 (bs, 4 H), 3,10–2,70 (m, 8 H), 2,99 (t, 2 H), 2,76 (s, 3 H).

Ejemplo 110

25 **5-metil-2-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (E110)**

Preparada a partir de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) y 5-metil-2-benzofuran-1,3-diona de acuerdo con el Método I.

MS; (ES) m/z : 491,3 $[MH]^+$. $C_{31}H_{30}N_4O_2$ requiere 490.

30 ^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,42 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,64–7,60 (m, 2 H), 7,48 (t, 1 H), 7,35–7,29 (m, 4 H), 7,13 (d, 1 H), 3,21 (bs, 4 H), 3,10–2,80 (m, 8 H), 2,77 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H).

Ejemplo 111

4-(Metoxi)-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]propil}fenil)benzamida (E111)

35 **5-{4-[2-(3-bromofenil)propil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D20)**

Se adicionó una disolución de cloruro de cinc (II) (0,5 M, THF, 0,5 eq., 234 μ l) a una disolución agitada de 1-(3-bromofenil)-2-propanona (50 mg) y 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D3) (2,0 eq., 107 mg) en metanol (1 ml). La mezcla se agitó 10 minutos, luego se añadió una disolución de cianoborhidruro de sodio (1 M, THF, 1,0 eq., 234 μ l). La mezcla blanca resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la HPLC mostró la desaparición total del material de partida. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 M), y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía utilizando un cartucho SPE (SiO_2) con DCM-metanol (98:2) como eluyente para obtener el compuesto del título (50 mg, rendimiento de 50%).

MS: (ES/+) m/z: 424, 426 [MH^+]. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BrN}_3$ requiere 423, 425.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,30 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,50-7,30 (m, 6H), 3,25-2,95 (m, 10H), 2,80 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,15 (d, 3H).

15 **4-(Metoxi)-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]propil}fenil)benzamida (E111)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 21% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-bromofenil)propil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D20) y 4-metoxibenzamida.

MS: (ES/+) m/z: 495 [MH^+]. $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$ requiere 494.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,63 (br s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,86 (m, 3H), 7,74 (br s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,08 (d, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,66 (br s, 4H), 3,80-2,70 (m, 10H), 1,28 (d, 3H).

25 **Ejemplo 112**

2-Fluoro-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]propil}fenil)benzamida (E112)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 40% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-bromofenil)propil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D20) y 2-fluorobenzamida.

MS: (ES/+) m/z: 483 [MH^+]. $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}$ requiere 482.

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,85 (br s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 7,92 (br s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,68 (td, 1H), 7,61 (qd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 4,0-2,7 (m, 11H), 2,88 (s,

3H), 1,28 (d, 3H).

Ejemplo 113

3-Fluoro-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]propil}fenil)benzamida (E113)

5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-bromofenil)propil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D20) y 3-fluorobenzamida.

MS: (ES/+) m/z: 483 [MH⁺]. C₃₀H₃₁FN₄O requiere 482.

10 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,39 (s, 1H), 10,30 (br s, 1H), 8,77 (br s, 1H), 7,90-7,82 (m, 5H), 7,70-7,52 (m, 3H), 7,48 (td, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 3,8-2,7 (m, 14H), 1,28 (d, 3H).

Ejemplo 114

15 **3-(Metoxi)-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]propil}fenil)benzamida (E114)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 35% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-bromofenil)propil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D20) y 3-metoxibenzamida.

20 MS: (ES/+) m/z: 495 [MH⁺]. C₃₁H₃₄N₄O₂ requiere 494.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,7 (br s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,90 (br s, 1H), 7,89 (br s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,66-2,86 (m, 14H), 2,78 (t, 1H), 1,28 (d, 3H).

25 **Ejemplo 115**

N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]propil}fenil)acetamida (E115)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 64% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-bromofenil)propil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D20) y acetamida.

30 MS: (ES/+) m/z: 403 [MH⁺]. C₂₆H₃₀N₄O requiere 402.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,74 (br s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,93 (br s, 1H), 7,90 (br s, 2H), 7,76 (br s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (br d, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,80-2,73 (m, 11H), 2,87 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,24 (d, 3H).

35 **Ejemplo 116**

1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazinil]propil}fenil)-3-fenil-2-imidazolidinona (E116)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 55% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método

- 5 A) partiendo de 5-{4-[2-(3-bromofenil)propil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D20) y 1-fenil-2-imidazolidinona.

MS: (ES/+) m/z: 506 [MH⁺]. C₃₂H₃₈N₆O requiere 505.

- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,4 (br s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 7,83 (br s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,51 (br d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,10-
10 7,05 (m, 2H), 4,01 (br s, 4H), 3,78 (br m, 1H), 3,66 (br m, 4H), 3,5 (br m, 5H), 2,87 (br m, 4H), 1,24 (d, 3H).

Ejemplo 117

3-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazinil]propil}fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (E117)

- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 73% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-bromofenil)propil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D20) y 2-oxazolidona.

MS: (ES/+) m/z: 431 [MH⁺]. C₂₈H₃₀N₄O₂ requiere 430.

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,6 (br s, 1H), 8,90 (br s, 1H), 7,87 (br s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,10 (2H), 3,77 (br m, 1H), 3,65 (br s, 4H), 3,50-3,40 (br m, 5H), 2,84 (br s, 4H), 2,80 (m, 1H), 1,25 (d, 3H).

Ejemplo 118

- 25 **N-(3-{1-metil-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazinil]etil}fenil)acetamida (E118)**

(3-Nitrofenil)acetato de metilo

- Se adicionó cloruro de trimetilsililo (5,6 ml, 2,0 equiv.) a una disolución agitada de ácido (3-nitrofenil)acético (4,0 g) en metanol (60 ml). La disolución resultante se
30 agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se concentró a presión reducida y se dividió en DCM y disolución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de líquido incoloro (4,2 g, 100%).

- ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,60 (d, 1H),
35 7,47 (t, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

2-(3-Nitrofenil)propanoato de metilo

Se adicionó gota a gota una disolución de hexametildisilazida de litio (1 M, hexano, 1,0 eq., 21,5 ml) a una disolución agitada de (3-nitrofenil)acetato de metilo (4,2 g) en THF (30 ml) a -30°C . La mezcla se calentó hasta 0°C y se volvió a enfriar hasta -30°C , después se añadió yodometano (1,0 equiv., 3,0 g.). La disolución se calentó hasta temperatura ambiente y se vertió en disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto se purificó utilizando cromatografía (SiO_2 , SPE) con ciclohexano/acetato de etilo (80/20) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de líquido amarillo (1,50 g, rendimiento de 30%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 3,85 (q, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,50 (d, 3H).

2-(3-Nitrofenil)-1-propanol

Se adicionó una disolución de borhidruro de litio (2 M, THF, 2,0 equiv. 3,4 ml) a una disolución de 2-(3-nitrofenil)propanoato de metilo (0,7 g) en THF. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas, luego se concentró y se vertió en ácido clorhídrico (10%) a 0°C . La mezcla se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener el compuesto del título en forma de aceite amarillo (0,610 g, rendimiento de 100%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 3,75 (d, 2H), 3,05 (sexteto, 1H), 1,30 (d, 3H).

2-(3-Nitrofenil)propanal

A una suspensión agitada de 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(1H)-ona (peryodinano de Dess-Martin, 1,1 eq., 1,52 g) en DCM (4 ml) se adicionó 2-(3-nitrofenil)-1-propanol (0,610 g). La disolución resultante se agitó durante 1 h, luego se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró hasta obtener un sólido marrón (1,4 g). Este sólido se disolvió en éter y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de líquido amarillo (0,57 g, rendimiento de 94%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 3,75 (q, 1H), 1,50 (d, 3H).

2-Metil-5-{4-[2-(3-nitrofenil)propil]-1-piperazinil}quinolina

Una mezcla de 2-(3-nitrofenil)propanal (1,2 equiv. 50 mg), 2-metil-5-(1-

piperazini]quinolina (D3) (52 mg) y DCM (2 ml) se agitó durante 1 h. Se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (1,2 equiv., 58 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó utilizando una cromatografía de intercambio iónico (SCX-2), eluyendo con metanol seguido de amoníaco en metanol (1 M). Las fracciones de carácter básico se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (SPE, SiO₂) utilizando DCM-metanol (98:2) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de líquido amarillo (78 mg, rendimiento de 78%).

MS; (ES) m/z: 391 [MH]⁺. C₂₃H₂₈N₄O₂ requiere 390.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 8,15 (br s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,25-3,00 (m, 5H), 2,75-2,50 (m, 9H), 1,30 (d, 3H).

3-{1-Metil-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazini]etil}anilina (D21)

Se adicionó gota a gota una disolución de 2-metil-5-[4-[2-(3-nitrofenil)propil]-1-piperazini]quinolina (70 mg) en metanol (1 ml) a una suspensión agitada de hierro en polvo (3,0 equiv., 30 mg) y cloruro de amonio (5,0 equiv., 48 mg) en agua (1 ml). Los reaccionantes se calentaron a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se filtró empleando un filtro Millipore. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía (SiO₂, SPE) eluyendo con DCM-metanol (95:5) para obtener el compuesto del título (40 mg, rendimiento de 60%).

MS; (ES) m/z: 361 [MH]⁺. C₂₃H₂₈N₄ requiere 360.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,30 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,25-7,00 (m, 2H), 6,60-6,50 (m, 3H), 3,10-2,50 (m, 14H), 1,30 (d, 3H).

25 N-(3-{1-Metil-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazini]etil}fenil)acetamida (E118)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 75% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de 3-{1-metil-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazini]etil}anilina (D21) y ácido acético.

MS: (ES/+) m/z: 403 [MH]⁺. C₂₆H₃₀N₆O₂ requiere 402.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,18 (bs, 1H), 10,02 (bs, 1H), 8,78 (bs, 1H), 7,88 (bs, 2H), 7,74 (bs, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,38 (bs, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,70-3,20 (m, 1H), 2,85 (bs, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,35 (d, 3H).

Ejemplo 119

35 2-Fluoro-N-(3-{1-metil-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazini]etil}fenil)ben-

zamida (E119)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 64% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de 3-{1-metil-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D21) y ácido 2-fluorobenzoico.

MS: (ES/+) m/z: 483 [MH⁺]. C₃₀H₃₁FN₄O requiere 482.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,48 (s, 1H), 10,08 (bs, 1H), 8,76 (bs, 1H), 7,87 (bs, 3H), 7,72 (bs, 1H), 7,70–7,50 (m, 3H), 7,40–7,20 (m, 5H), 3,70–3,20 (br m, 10H), 2,84 (br s, 3H), 1,39 (d, 3H).

Ejemplo 120**2,4-Dimetil-N-(3-{1-metil-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (E120)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 87% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método C) partiendo de 3-{1-metil-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D21) y ácido 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxílico.

MS: (ES/+) m/z: 501 [MH⁺]. C₂₉H₃₃N₅OS requiere 500.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,63 (br s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,97 (br d, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,5 (m, 11H), 2,95 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,39 (d, 3H).

Ejemplo 121**7-Fluoro-2-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2,3-dihidro-1H-isolindol-1-ona**

Se adicionó lentamente una disolución de trimetilaluminio (2,0 M en hexano, 1 eq) a una disolución agitada de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) (1 eq) en diclorometano (0,1 M) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, después se añadió gota a gota una disolución de 7-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona (1 eq, Chem. Pharm. Bull., 1985, 33(7), 2809–2820) en DCM. La disolución se agitó durante 2 h a 0°C, después se dividió en disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La 2-fluoro-6-(hidroximetil)-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)benzamida bruta se disolvió en DCM y se enfrió hasta 0°C. A la disolución agitada se adicionó gota a gota cloruro de tionilo (1 eq.). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, después se dividió en disolución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y

DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. La 2-(clorometil)-6-fluoro-N-(3-(2-(4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil)etil)fenil)benzamida bruta obtenida de esta manera se disolvió en metanol y se enfrió hasta 0°C. A la disolución agitada se adicionó en porciones metóxido de sodio (1,2 eq.). La disolución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La disolución se concentró y se dividió en agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en un cartucho SPE (sílice) eluyendo con DCM-metanol (96:4) para obtener el compuesto del título (rendimiento de 24%).

La base libre pudo convertirse en su sal de dihidrocloruro disolviendo el compuesto en diclorometano y adicionando gota a gota una disolución etérea 1 M de HCl (2,1 eq). Se precipitó un sólido amarillo y la suspensión se agitó durante 15 min. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un material bruto que se trituró con éter. El compuesto final se recuperó luego por filtración (rendimiento cuantitativo).

MS; (ES) m/z: 481,3 [MH]⁺. C₃₀H₂₈FN₄O requiere 480.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,4 (vbs, 1 H), 8,60 (vbs, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,79-7,72 (m, 4 H), 7,60 (vbs, 1 H), 7,53-7,46 (d+t, 2 H), 7,34 (t+vbs, 2 H), 7,18 (d, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 3,80-3,10 (m, 12 H), 2,77 (s, 3 H).

Ejemplo 122

(R o S) 3-(3-(2-(4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil)propil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (E122)

Se separó 3-(3-(2-(4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil)propil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (E 118) utilizando HPLC preparativa quiral [columna Daicel Chiralcel OD; n-hexano-etanol (55:45)] para obtener el compuesto del título como el enantiómero que se eluye en primer lugar.

(ES/+) m/z: 431 [MH]⁺. C₂₈H₃₀N₄O₂ requiere 430.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,6 (br s, 1H), 8,90 (br s, 1H), 7,87 (br s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,10 (2H), 3,77 (br m, 1H), 3,65 (br s, 4H), 3,50-3,40 (br m, 5H), 2,84 (br s, 4H), 2,80 (m, 1H), 1,25 (d, 3H).

Ejemplo 123

(S o R) 3-(3-(2-(4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil)propil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (E123)

Se separó 3-(3-(2-(4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil)propil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (E 118) utilizando HPLC preparativa quiral [columna Daicel Chiralcel

OD; n-hexano-etanol (55:45)] para obtener el compuesto del título como el enantiómero que se eluye en segundo lugar.

(ES/+) m/z: 431 [MH⁺]. C₂₆H₃₀N₄O₂ requiere 430.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,6 (br s, 1H), 8,90 (br s, 1H), 7,87 (br s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,10 (2H), 3,77 (br m, 1H), 3,65 (br s, 4H), 3,50-3,40 (br m, 5H), 2,84 (br s, 4H), 2,80 (m, 1H), 1,25 (d, 3H).

Ejemplo 124

Dihidrocloreto de 1-(3-{2-[(2R)-2-metil-4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]-etil}fenil)-2-imidazolidinona (E124)

2-Metil-5-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]quinolina

Se adicionaron (2R)-2-metilpiperazina (0,550 g; 2 eq), carbonato de cesio (1,78 g; 2 eq), acetato de paladio (0,123 g; 0,2 eq) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,513 g; 0,3 eq) a una disolución de trifluorometansulfonato de 2-metil-5-quinolinilo (D1) (0,8 g; 1 eq) en tolueno (30 ml) bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con diclorometano-metanol (95:5) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 58% (0,383 g).

MS; (ES) m/z: 242,3 [MH⁺]. C₁₆H₁₈N₃ requiere 241.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,40 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,61 (t, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 3,2 (m, 5 H), 2,85 (t, 1H), 2,74 (s, 3 H), 2,5 (t, 1H) 1,25 (d, 3 H).

Dihidrocloreto de 1-(3-{2-[(2R)-2-metil-4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E124)

Se irradió una mezcla de N,N-diisopropiletilamina (0,072 ml; 2 eq), 2-metil-5-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]quinolina (0,05 g; 1 eq), metansulfonato de 2-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)fenil]etilo (0,07 g; 1,2 eq) y acetonitrilo (0,5 ml) en un reactor a microondas (PersonalChemistry Emrys™ Optimiser, 300W, 180°C, 15 min). La disolución oscura se cargó en un cartucho de intercambio iónico SCX (5 g) y se eluyó con metanol seguido de una disolución de amoníaco en metanol (1 M). Las fracciones de carácter básico se concentraron a presión reducida y luego se purificaron por cromatografía

"flash" en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano a diclorometano-metanol (98:2) para obtener el intermediario de base libre deseado con un rendimiento de 67%. La sal de dihidrocloruro asociada se formó de acuerdo con la descripción dada en el procedimiento general para la preparación de amidas y sus correspondientes sales de dihidrocloruro partiendo de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 57% (0,03 g).

MS; (ES) m/z: 430,4 [MH]⁺. C₂₆H₃₁N₅O requiere 429.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,8–10,68 (2bs, 1H); 8,54 (bs, 1H); 7,72 (bs, 1H); 7,61 (s, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,41 (t, 1 H); 7,26 (m, 1 H); 7,14 (m, 1H); 3,8 (t, 3H); 3,2 (t, 5H); 3,15/2,85 (bd-m, 7 H); 2,5 (s, 3 H); 1,3 (d, 3H).

Ejemplo 125

3-{3-[2-[(2R)-2-Metil-4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona (E125)

3-[3-(2-Hidroxietil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 48% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 2-(3-bromofenil)etanol y 1,3-oxazolidin-2-ona.

MS: (ES) m/z: 208 [MH]⁺. C₁₁H₁₃NO₃ requiere 207.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,45 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,85 (bm, 2H), 2,87 (t, 2H), 1,58 (s, 1H).

Metanosulfonato de 2-[3-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]etilo

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 93% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método B) partiendo de partiendo de 3-[3-(2-hidroxietil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona y cloruro de metansulfonilo.

El material bruto se purificó en un cartucho SPE (sílice) utilizando como eluyente un gradiente de ciclohexano (100%) a ciclohexano-acetato de etilo (8:2) para obtener el compuesto final.

MS: (ES) m/z: 286 [MH]⁺. C₁₂H₁₅NO₅S requiere 285.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,5 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,3 (m, 4H), 4 (t, 2H), 3 (t, 2H), 2,8 (s, 3H).

3-{3-[2-[(2R)-2-Metil-4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona (E125)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 33% utilizando un procedimiento similar a E124 a partir de 2-metil-5-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]quinolina y metansulfonato de 2-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]etilo.

MS; (ES) m/z: 431,4 [MH]⁺. C₂₈H₃₀N₄O₂ requiere 430.

¹H-RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,8–10,66 (2bs, 1H); 8,54 (bs, 1H); 7,72 (bs, 1H); 7,61 (s, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,41 (t, 1 H); 7,26 (m, 1 H); 7,14 (m, 1H); 3,8 (t, 2H) 3,4 (m, 3H); 3,2–2,8 (bd–m, 9 H), 2,71 (bm, 2 H); 2,5 (s, 3H) 1,41 (d, 3H).

5 Ejemplo 126

Dihidrocloruro de 1-(3-{2-[(2S)-2-metil-4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E126)

2-Metil-5-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]quinolina

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 27% utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 127 a partir de (2S)-2-metilpiperazina y trifluorometansulfonato de 2-metil-5-quinolinilo (D1).

MS; (ES) m/z: 242,3 [MH]⁺. C₁₅H₁₉N₃ requiere 241.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,40 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,61 (t, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 3,2 (m, 5 H), 2,85 (t, 1H), 2,74 (s, 3 H), 2,5 (t, 1H) 1,1 (d, 3 H).

Dihidrocloruro de 1-(3-{2-[(2S)-2-metil-4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E126)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 47% utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 127 a partir de 2-metil-5-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]quinolina y metansulfonato de 2-[3-(2-oxo-1-imidazolidinil)fenil]etilo.

MS; (ES) m/z: 430,4 [MH]⁺. C₂₈H₃₁N₅O requiere 429.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 10,8–10,66 (2bs, 1H); 8,54 (bs, 1H); 7,72 (bs, 1H); 7,61 (s, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,41 (t, 1 H); 7,26 (m, 1 H); 7,14 (m, 1H); 3,8 (t, 3H); 3,2 (t, 5H); 3,15/2,65 (bd–m, 7 H); 2,5 (s, 3 H); 1,3 (d, 3H).

25 Ejemplo 127

3-(3-{2-[(2S)-2-metil-4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (E127)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 33% utilizando un procedimiento similar a E124 a partir de 2-metil-5-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]quinolina (D2) y metansulfonato de 2-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]etilo (E).

MS; (ES) m/z: 431,4 [MH]⁺. C₂₈H₃₀N₄O₂ requiere 430.

¹H-RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,8–10,66 (2bs, 1H); 8,54 (bs, 1H); 7,72 (bs, 1H); 7,61 (s, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,41 (t, 1 H); 7,26 (m, 1 H); 7,14 (m, 1H); 4,48 (t, 2H); 4,1 (t, 2H); 3,8/3,7–3 (bd–m, 11 H), 2,71 (bm, 2 H); 1,41 (d, 3H).

Ejemplo 128

Dihidrocloruro de 3-(3-((1R,2S)-2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]-ciclopropil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona y dihidrocloruro de 3-(3-((1S,2R)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]-ciclopropil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona

5 (E128)

3-[3-(2-Hidroxietil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se suspendieron una disolución de 2-(3-bromofenil)etanol (1,00 g, 5,00 mmol), 2-oxazolidin-2-ona (874 mg, 10,04 mmol), yoduro de cobre (I) (96 mg, 0,50 mmol), N,N'-dimetil-1,2-etandiamina (60 µl, 49 mg, 0,56 mmol) y carbonato de potasio (1,04 g, 7,50 mmol) en dioxano (6 ml). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 2,5 h a 100°C. Tras añadir yoduro de cobre (I) (96 mg, 0,50 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etandiamina (60 µl, 49 mg, 0,56 mmol), se siguió agitando durante otras 2 h a 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano (1:1 a 1:0) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 64% (664 mg).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,4 (s, 1H), 7,0-7,3 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,50 (s, 1H).

[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]acetaldehído

Se adicionó 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3(1H)-ona (peryodinano de Dess-Martin, 709 mg, 1,67 mmol) a una disolución de 3-[3-(2-hidroxietil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (315 mg, 1,52 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se lavó con disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 10 ml). La capa orgánica separada al final se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título con un rendimiento de 89% (278 mg). El compuesto se utilizó sin posterior purificación en la siguiente etapa.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,73 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,70 (s, 2H).

Dihidrocloruro de 3-(3-((1R,2S)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]-ciclopropil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona y dihidrocloruro de 3-(3-((1S,2R)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]-ciclopropil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (E128)

35 Se disolvieron [3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]acetaldehído (275 mg, 1,34

mmol), hidrato de ácido *para*-toluensulfónico (13 mg, 0,07 mmol) y 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (304 mg, 1,340 mmol) en tolueno (30 ml) y se calentó durante 2 h en un aparato de Dean-Stark hasta completar la formación de la imina (controlada con placas de TLC de Al_2O_3 básicas). Después de enfriar hasta temperatura ambiente y evaporar el disolvente a presión reducida, se usó la imina bruta sin posterior purificación.

Se adicionó diyodometano (0,22 ml, 718 mg, 2,68 mmol) a una disolución de dietilcinc (1 M en hexanos, 2,0 ml, 2,00 mmol) en diclorometano seco (5 ml) a 0°C bajo nitrógeno y se agitó durante 10 min. La imina bruta se disolvió en diclorometano (5 ml, seco) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante otras 2 h. La mezcla se neutralizó con metanol, luego se cargó en un cartucho de intercambio iónico (SCX-2) y se eluyó con metanol seguido de amoníaco en metanol (1 M). Las fracciones de carácter básico se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con ciclohexano-acetato de etilo (1:1 a 1:2) y finalmente se aislaron por medio de HPLC dirigida a masa (fracción LYNX) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 2% (10 mg). La base libre pudo convertirse en su sal de dihidrocloruro disolviendo el compuesto en diclorometano y adicionando una disolución etérea 1 M de HCl (2,1 eq) gota a gota. Se precipitó un sólido amarillo y la suspensión se agitó durante 15 min. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un material bruto que se trituró con éter. El compuesto del título se recuperó luego por filtración (rendimiento cuantitativo).

MS; (ES) m/z : 429 $[\text{MH}^+]$. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ requiere 428.

^1H -RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11,39 (bs, 1H), 8,84 (bs, 1H), 7,89 (bs, 2H), 7,77 (bs, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (bs, 1H), 7,34 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,44 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,8–3,0 (bm, 9H), 2,86 (bs, 3H), 1,87 (bs, 1H), 1,42 (bs, 1H).

Ejemplo 129

Dihidrocloruro de 2,4-dimetil-N-(4-((1R,2S)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]ciclopropil)fenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida y dihidrocloruro de 2,4-dimetil-N-(4-((1R,2S)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]ciclopropil)fenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (E129)

2-(3-Aminofenil)etanol

Se suspendieron 2-(3-nitrofenil)etanol (836 mg, 5,00 mmol) y Pd (10% sobre carbón, 200 mg) en metanol seco (10 ml). Tras añadir formato de amonio (1,450 g, 23 mmol), se observó una reacción levemente exotérmica y efervescente. Después de

agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre celita. El filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Después de lavar con disolución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y salmuera, la capa orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título con un rendimiento de 54% (373 mg) en forma de sólido blanco.

MS; (ES) m/z : 138 $[MH^+]$. $C_8H_{11}NO$ requiere 137.

^1H -RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 6,80 (t, 1H), 6,25–6,35 (m, 3H), 4,85 (s, 2H), 4,50 (t, 1H), 3,45 (dt, 2H), 2,45 (t, 2H).

N-[3-(2-Hidroxietil)fenil]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida

Se adicionó 2-(3-aminofenil)etanol (1,202 g, 8,76 mmol) a una disolución de ácido 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxílico (1,852 g, 10,51 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,015 g, 10,51 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,420 g, 10,51 mmol) en DMF seca (20 ml). La mezcla se agitó durante 14 h, luego se eliminó la DMF a presión reducida y el residuo se dividió en DCM y disolución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano (1:1 a 1:0) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 73% (1,772 g).

MS; (ES) m/z : 277 $[MH^+]$. $C_{14}H_{18}N_2O_2S$ requiere 276.

^1H -RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 9,95 (s, 1H), 7,40–7,50 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,60 (t, 1H), 5,57 (dd, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

2,4-Dimetil-N-[3-(2-oxoetil)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para E128 utilizando N-[3-(2-hidroxietil)fenil]-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida (800 mg, 2,895 mmol) y se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice eluyendo con DCM-metanol (95:5) para obtener 519 mg (65%).

MS; (ES) m/z : 275 $[MH^+]$. $C_{14}H_{14}N_2O_2S$ requiere 274.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,85 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,3–7,5 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,65 (s, 6H).

Dihidrocloreto de 2,4-dimetil-N-(4-((1R,2S)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]ciclopropil)fenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida y dihidrocloreto de 2,4-dimetil-N-(4-((1R,2S)-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]ciclopropil)fenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Ejemplo 129)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito

para E128 utilizando 2,4-dimetil-N-[3-(2-oxoetil)fenil]-1,3-tiazol-5-carboxamida (D6, 85 mg, 0,30 mmol) para obtener la mezcla enantiomérica (5 mg, 3%).

MS; (ES) m/z : 498 $[MH^+]$. $C_{20}H_{21}N_5OS$ requiere 497.

^1H -RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11,11 (bs, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,78 (bs, 1H), 7,85 (bs, 2H), 7,73 (bs, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (bs, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,8–3,0 (bm, 9H), 2,7–2,9 (bs, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,85 (bs, 1H), 1,4 (bs, 1H).

Ejemplo 130

1-Metil-3-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E130)

A una disolución agitada de 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E85) en THF se adicionó yoduro de metilo (1 eq.), seguido de hidruro de sodio (1,2 eq), y la reacción se agitó durante 80 minutos. La mezcla se cargó en un cartucho de intercambio iónico (SCX-2) y se eluyó con metanol seguido de amoníaco en metanol (1 M). Las fracciones de carácter básico se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (cartucho SPE, sílice) utilizando como eluyente un gradiente de DCM-metanol (99:1) a DCM-metanol (98:2) para obtener el compuesto final (rendimiento de 45%).

MS: (ES/+) m/z : 430 $[MH^+]$ $C_{28}H_{31}N_5O_2$ requiere 428.

^1H -RMN (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 11,19 (1H, bs), 8,94 (1H, bs), 7,99 (2H, bs), 7,84 (1H, bd), 7,6 (1H, bs), 7,48 (1H, bs), 7,45 (1H, d), 7,32 (1H, t), 6,96 (1H, d), 3,81 (2H, t), 3,73 (2H, bd), 3,7–3,2 (10H, m), 3,13 (2H, m), 2,93 (3H, bs), 2,79 (3H, s).

Ejemplo 131

Dihidrocloruro de N-(2-(metoxi)-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)acetamida (E131)

2-(Metoxi)-3-nitrobenzaldehído

A una disolución de 2-hidrox-3-nitrobenzaldehído en DMF se adicionó en porciones carbonato de cesio (3 eq), seguido de yodometano (1,2 eq.). La disolución se calentó hasta 80°C durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna en un cartucho SPE (sílice) utilizando como eluyente ciclohexano-acetato de etilo (8:2) para dar el producto con un rendimiento de 72%.

^1H -RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10,28 (1H, s), 7,95 (2H, m), 7,23 (1H, m), 3,97 (3H, s).

35 [2-(Metoxi)-3-nitrofenil]acetaldehído

A una disolución agitada de 2-(metoxi)-3-nitrobenzaldehído en THF se añadieron 18-corona-6 (0,2 eq), cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (2 eq) y carbonato de potasio (6,5 eq). La suspensión resultante se calentó hasta 60°C durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en un cartucho de sílice (eluyente ciclohexano-acetato de etilo, 9:1) para dar una mezcla de 2-(metoxi)-1-[(E)-2-(metoxi)etenil]-3-nitrobenceno y 2-(metiloxi)-1-[(Z)-2-(metiloxi)etenil]-3-nitrobenceno. La mezcla de alquenos se disolvió en THF y ácido clorhídrico 6 N (1:1), y se agitó durante 1 hora. La disolución se volvió básica con disolución acuosa de carbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato de sodio) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (rendimiento general de 54%).

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,75 (1H, s), 7,8 (1H, d), 7,4 (1H, d), 7,2 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,8 (2H, s).

2-(Metoxi)-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina

A una disolución agitada de [2-(metoxi)-3-nitrofenilo] en acetonitrilo se adicionó 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió triacetoxiborhidruro de sodio y la suspensión se agitó durante 75 minutos. El intermediario, 2-metil-5-(4-{2-[2-(metoxi)-3-nitrofenil]etil}-1-piperazinil)quinolina, se recuperó por cromatografía de intercambio iónico [cartucho de SCX-2; metanol-amoniaco/metanol (1 M), (1:0)→(0:1)].

Se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento general de 71% a partir de 2-metil-5-(4-{2-[2-(metoxi)-3-nitrofenil]etil}-1-piperazinil)quinolina de acuerdo con el procedimiento contenido dentro de la descripción 6 (D6).

MS: (ES/+) m/z : 377 [MH^+] $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ requiere 376.

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,37 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,57 (1H, t), 7,22 (1H, d), 7,07 (1H, d), 6,88 (1H, t), 6,63 (2H, d), 3,76 (4H, bs), 3,13 (4H, bs), 2,95-2,6 (10H, vbm).

Dihidrocloruro de N-(2-(metoxi)-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)acetamida (E131)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 42% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método B) partiendo de partiendo de 2-(metoxi)-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina y cloruro de acetilo.

MS: (ES/+) m/z : 419 [MH^+] $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ requiere 418.

^1H -RMN (400MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,64 (1H, b), 9,38 (1H, s), 8,77 (1H,

bs), 7,84 (3H, m), 7,72 (1H, bs), 7,39 (1H, s), 7,09 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,52 (2H, m), 3,6–3,3 (8H, m), 3,15 (2H, m), 2,83 (3H, s), 2,14 (3H, s).

Ejemplo 132

5 Dihidrocloruro de N-(2-(metoxi)-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]-etil}fenil)metansulfonamida (E132)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 72% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método B) partiendo de 2-(metoxi)-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina y cloruro de metansulfonilo.

10 MS: (ES/+) m/z: 455 [MH⁺] C₂₅H₃₀N₄O₂ requiere 454.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,68 (1H, b), 9,19 (1H, s), 8,8 (1H, bs), 7,87 (2H, bs), 7,72 (1H, bs), 7,39 (1H, s), 7,33 (1H, m), 7,16 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,77 (2H, m), 3,6–3,3 (8H, m), 3,15 (2H, m), 3,11 (3H, s), 2,83 (3H, s).

Ejemplo 133

15 Dihidrocloruro de 3-(2-(metoxi)-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]-etil}fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (E133)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 63% de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de ureas y carbamatos cíclicos (Método G) partiendo de 2-(metoxi)-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina y cloruro de (2-bromoetil)carbamillo.

20 MS: (ES/+) m/z: 447 [MH⁺] C₂₈H₃₀N₄O₃ requiere 446.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,73 (1H, b), 8,82 (1H, bs), 7,88 (2H, bs), 7,75 (1H, bs), 7,42 (1H, s), 7,38 (1H, dd), 7,31 (1H, dd), 7,21 (1H, t), 4,51 (2H, t), 3,97 (2H, t), 3,81 (3H, s), 3,77 (2H, m), 3,6–3,3 (8H, m), 3,17 (2H, m), 2,85 (3H, s).

25 Ejemplo 134

Dihidrocloruro de 1-(2-(metoxi)-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]-etil}fenil)-2-imidazolidinona (E134)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 38% de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de ureas y carbamatos cíclicos (Método G) partiendo de 2-(metoxi)-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina y 1-cloro-2-isocianatoetano.

30 MS: (ES/+) m/z: 446 [MH⁺] C₂₈H₃₁N₅O₂ requiere 445.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,78 (1H, b), 8,85 (1H, bs), 7,9 (2H, bs), 7,76 (1H, bs), 7,42 (1H, s), 7,3 (1H, dd), 7,21 (1H, dd), 7,13 (1H, t), 6,79 (1H, bs), 35 3,79 (3H, s), 3,78 (2H, t), 3,6–3,3 (12H, m), 3,15 (2H, m), 2,87 (3H, s).

Ejemplo 135

Dihidrocioruro de 1-metil-3-(2-(metoxi)-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E135)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 20% de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 130 a partir de 1-(2-(metoxi)-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona y yodometano.

MS: (ES/+) m/z: 460 [MH⁺] C₂₈H₃₁N₅O₂ requiere 459.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,95 (1H, b), 10,7-10,5 (1H, b), 8,88 (1H, bs), 7,93 (2H, bs), 7,8 (1H, bs), 7,44 (1H, s), 7,27 (1H, dd), 7,21 (1H, dd), 7,14 (1H, t), 3,77 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,7 (2H, t), 3,6-3,3 (8H, m), 3,17 (2H, m), 2,9 (5H, m), 2,87 (3H, s).

Ejemplo 136

N-(4-Fluoro-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)acetamida (E136)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 66% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(5-bromo-2-fluorofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina y acetamida.

MS: (ES/+) m/z: 407 [MH⁺]. C₂₄H₂₇FN₄O requiere 406.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,69 (br s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,82 (br s, 1H), 7,88 (br s, 2H), 7,75 (br s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,19 (t, 1H), 3,77 (dd, 2H), 3,61-3,30 (m, 8H), 3,14 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,06 (s, 6H).

5-{4-[2-(5-Bromo-2-fluorofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95% a partir de (5-bromo-2-fluorofenil)acetaldehído (0,98 g), 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (0,51 g) y triacetoxiborhidruro de sodio (0,95 g) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 131.

MS: (ES/+) m/z: 428, 430 [MH⁺]. C₂₂H₂₃BrFN₃ requiere 427, 429.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,37 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,52 (t, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,26-7,18 (m, 2 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,88 (t, 1 H), 3,11 (m, 4 H), 2,90-2,75 (m, 6 H), 2,69 (s, 3 H) y 2,68 (m, 2 H).

(5-Bromo-2-fluorofenil)acetaldehído

El compuesto del título se preparó a partir de éter metílico de (E/Z)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)etenilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 131 y se utilizó sin posterior purificación o caracterización.

Éter metílico de (E/Z)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)etenilo

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 48% a partir de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (2,00 g) y cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (4,05 g) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 131.

- 5 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,07 (d, 0,5 H), 7,30–7,00 (m, 2 H), 6,72 (m, 1 H), 6,17 (d, 0,5 H), 5,65 (d, 0,5 H), 5,32 (d, 0,5 H), 3,68 (s, 1,5 H) y 3,59 (s, 1,5 H).

Ejemplo 137

- 10 **N-(4-Fluoro-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2,2-dimetilpropanamida (E137)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 52% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(5-bromo-2-fluorofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina y 2,2-dimetilpropanamida.

- 15 MS: (ES/+) m/z : 449 [MH^+]. $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}$ requiere 448.

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,56 (br s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,77 (br s, 1H), 7,84 (br s, 2H), 7,8 (dd, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,19 (t, 1H), 3,77 (dd, 2H), 3,61–3,30 (m, 8H), 3,14 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

Ejemplo 138

- 20 **N-(4-Fluoro-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)metansulfonamida (E138)**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 69% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(5-bromo-2-fluorofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina y metansulfonamida.

- 25 MS: (ES/+) m/z : 434 [MH^+]. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_2$ requiere 433.

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,92 (br s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,77 (br s, 1H), 7,92 (br s, 2H), 7,78 (br s, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,3–7,15 (m, 3H), 3,76 (dd, 2H), 3,6–3,3 (m, 8H), 3,17 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

- 30 **Ejemplo 139**

1-(4-Fluoro-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E139)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 35% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(5-bromo-2-fluorofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina y

- 35

2-imidazolidona.

MS: (ES/+) m/z: 434 [MH⁺]. C₂₃H₂₇FN₄OS requiere 433.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,64 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,88 (br s, 2H), 7,74 (br s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,4 (br s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,86 (t, 2H), 3,77 (dd, 2H), 3,6–3,3 (m, 10H), 3,16 (m, 2H), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 140

3-(4-Fluoro-3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (E140)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 95% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-(4-[2-(5-bromo-2-fluorofenil)etil]-1-piperazinil)-2-metilquinolina y 2-imidazolidona.

MS: (ES/+) m/z: 435 [MH⁺]. C₂₅H₂₈FN₅O requiere 434.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,73 (br s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 7,89 (br s, 2H), 7,77 (br s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,5 (dd, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,39 (t, 1H), 4,47 (dd, 2H), 4,09 (dd, 2H), 3,77 (dd, 2H), 3,6–3,3 (m, 8H), 3,19 (m, 2H), 2,87 (s, 3H).

Ejemplo 141

Dihidrocloreuro de 1-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)-2,4-imidazolidindiona (E141)

Se disolvieron 5-(4-[2-(3-yodofenil)etil]-1-piperazinil)-2-metilquinolina (46 mg, 0,100 mmol), hidantoína (44,8 mg, 0,444 mmol), carbonato de potasio (23,1 mg, 0,167 mmol), yoduro de cobre (I) (107 mg, 0,561 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etandiamina (60 µl, 50 mg, 0,563 mmol) en dioxano (2 ml) y se calentó a 150°C durante 75 min por medio de irradiación de microondas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con diclorometano-metanol (97:3 a 95:5) para obtener el compuesto del título con un rendimiento de 23% (10 mg) en forma de regioisómero de hidantoína que se eluyó en primer lugar.

MS: (ES/+) m/z: 430 [MH⁺] C₂₅H₂₇N₅O₂ requiere 429.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 11,12 (1H, bs), 8,3 (1H, d), 7,55 (2H, m), 7,48 (1H, bs), 7,4 (1H, bd), 7,35 (1H, d), 7,24 (1H, t), 7,06 (1H, dd), 6,97 (1H, bd), 4,4 (2H, s), 3 (4H, bs), 2,8–2,5 (8H, bm), 2,59 (3H, s).

Ejemplo 142

Dihidrocloreuro de 3-(3-(2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil)fenil)-2,4-

Imidazolidindiona (E142)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 144 y se aisló con un rendimiento de 18% (8 mg) en forma de regioisómero de hidantoína que se eluyó en segundo lugar.

5 MS: (ES/+) m/z: 430 [MH⁺] C₂₅H₂₇N₅O₂ requiere 429.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) (ppm): 8,23 (1H, bd), 8,24 (1H, bs), 7,55 (2H, bs), 7,34 (1H, bd), 7,4–7,0 (5H, m), 4,02 (2H, s), 3 (4H, bs), 2,81–2,59 (8H, bm), 2,59 (3H, s).

Ejemplo 143

10 **Dihidrocioruro de (R o S) 3-(3-{2-[(2R)-2-metil-4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]propil}fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (E143)**

Se suspendió una mezcla de 3-[3-(2-oxopropil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona y 2-metil-5-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]quinolina (1,2 eq) en isopropóxido de titanio (IV) (2 eq), y se agitó durante 12 horas. La disolución se calentó suavemente hasta 80°C y se agitó durante 1 hora, después se añadió metanol, seguido de borhidruro de sodio (9 eq) y la mezcla se agitó durante otras 4 horas. La disolución se vertió en disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (cartucho de SPE, sílice) utilizando como eluyente un gradiente de diclorometano-metanol (99:1) a (98:2) para obtener una mezcla diastereoisomérica (rendimiento de 34%). La separación utilizando HPLC preparativa (Chiralpak AD 10 µm, 250 x 20 mm; fase móvil: A: n-hexano, B: isopropanol + 0,1% 2-propanol; gradiente: isocrático 20% B; índice de flujo: 7 ml/min; intervalo de longitud de onda UV: 220 nm; tiempo de análisis: 60 min) produjo la base libre del compuesto del título como el diastereoisómero que se eluyó en primer lugar. La base libre se disolvió en diclorometano y se trató con disolución etérea 1 M de cloruro de hidrógeno (2,1 eq). Se precipitó un sólido amarillo y las suspensiones se agitaron durante 15 min. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un sólido que se trituró con éter. El compuesto del título se recuperó luego por filtración (rendimiento cuantitativo).

25 MS: (ES/+) m/z: 445 [MH⁺] C₂₇H₃₂N₄O₂ requiere 444.

30 ¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,96 (1H, vbs), 8,96 (1H, vbs), 7,9 (2H, bs), 7,76 (1H, bs), 7,62 (1H, s), 7,4 (3H, m), 7,15 (1H, d), 4,47 (2H, t), 4,1 (2H, m), 4–3,2 (10H, vbm), 2,87 (3H, bs), 1,42 (3H, d), 1,24 (3H, d).

Ejemplo 144

35 **Dihidrocioruro de (S o R) 3-(3-{2-[(2R)-2-metil-4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]propil}fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (E144)**

Se aisló el compuesto del título como el diastereoisómero que se eluyó en segundo lugar a partir del procedimiento descrito para el Ejemplo 143.

MS: (ES/+) m/z: 445 [MH⁺] C₂₇H₃₂N₄O₂ requiere 444.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,82 (1H, vbs), 8,97 (1H, vbs), 7,92 (2H, bs), 7,78 (1H, bs), 7,64 (1H, s), 7,4 (3H, m), 7,14 (1H, d), 4,47 (2H, t), 4,11 (2H, m), 4-2,7 (10H, vbm), 2,89 (3H, bs), 1,5 (3H, d), 1,32 (3H, d).

Ejemplo 145

Dihidrocloreuro de 1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (E145)

Se calentó una mezcla de 5-[4-[2-(3-yodofenil)etil]-1-piperazinil]-2-metilquinolina (117 mg, 0,256 mmol), 1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (84 mg, 1,023 mmol, Whitney, R.A., Tet. Lett. 1981, 22, 2063-2066), carbonato de potasio (53 mg, 0,384 mmol), yoduro de cobre (I) (244 mg, 1,28 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etandiamina (163 µl, 135 mg, 1,536 mmol) y dioxano (2,5 ml) a 150°C durante 90 min bajo irradiación con microondas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con diclorometano-metanol (97:3) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 20% (23 mg). La base libre se convirtió en su sal de dihidrocloreuro disolviendo el compuesto en diclorometano y adicionando una disolución etérea 1 M de HCl (2,1 eq) gota a gota. Se precipitó un sólido amarillo y la suspensión se agitó durante 15 min. El disolvente se eliminó a presión reducida; el residuo se trituró con éter. El compuesto del título se recuperó luego por filtración (rendimiento cuantitativo).

MS: (ES/+) m/z: 414 [MH⁺] C₂₅H₂₇N₅O requiere 413.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,75 (1H, bs), 10,28 (s, 1H), 8,78 (bs, 1H), 7,84 (bs, 2H), 7,7 (bs, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,36 (bs, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 3,69 (bd, 2H), 3,5-3,2 (8H), 3,12 (m, 2H), 2,81 (bs, 3H).

Ejemplo 146

Dihidrocloreuro de 1-metil-3-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (E146)

A una disolución de 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (E145 base libre, 23 mg, 0,056 mmol) en DMF seca (1 ml) a 0°C se adicionó hidruro de sodio (3,5 mg, 0,084 mmol, suspensión 60% en

aceite mineral). Después de agitar durante 30 min, se añadió yoduro de metilo (4 μ l, 9,5 mg, 0,067 mmol) y se continuó agitando durante 6 h. Se añadió metanol, la mezcla se cargó en un cartucho de intercambio iónico (SCX-2) y el producto bruto se liberó por elución con amoníaco en disolución metanólica (1 N). El compuesto bruto se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con diclorometano-metanol (99:1 a 97:3) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 23% (5,5 mg). La base libre se convirtió en su sal de dihidrocloruro disolviendo el compuesto en diclorometano y adicionando gota a gota una disolución etérea 1 M de HCl (2,1 eq). Se precipitó un sólido amarillo y la suspensión se agitó durante 15 min. El disolvente se eliminó a presión reducida; el residuo se trituró con éter. El compuesto del título se recuperó luego por filtración (rendimiento cuantitativo).

MS: (ES/+) m/z: 428 [MH⁺] C₂₈H₂₉N₅O requiere 427.

¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) (ppm): 11,5 (2vbs, 1H), 8,79 (vbs, 1H), 7,87 (bs, 2H), 7,74 (bs, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,4 (bs, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,8-2,9 (vbm, 12H), 3,21 (s, 3H), 2,85 (bs, 3H).

Ejemplo 147

N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinazolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)metansulfonamida (E147)

Se calentó una mezcla de 2-metil-5-(1-piperazinil)quinazolina (50 mg), metansulfonato de 2-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etilo (65 mg), diisopropiletilamina (192 μ l) y DMF (0,5 ml) hasta 100°C en un tubo sellado y se agitó durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en disolución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó (agua, salmuera), se secó (sulfato de sodio) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂; DCM-MeOH: (100:0)→(95:5)] para dar el compuesto del título en forma de espuma beige (35 mg).

MS: (ES) m/z: 426 [MH⁺]. C₂₂H₂₇N₅O₂S requiere 425.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 9,65 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 7,82 (t, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,24 (t, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 3,12 (m, 4 H), 2,97 (s, 3 H), 2,75 (m, 6 H), 2,73 (s, 3 H) y 2,63 (m, 2 H).

Metansulfonato de 2-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etilo

El compuesto del título se preparó a partir de alcohol 3-aminofenetílico (documento US 2641602) y cloruro de metansulfonilo (2 eq.) de acuerdo con el procedimiento contenido dentro de la descripción 4. El producto se usó de manera inmediata sin posterior purificación o caracterización.

2-Metil-5-(1-piperazini)quinazolina

A una disolución agitada de 2-metil-5-fluoro-quinazolina (documento WO2003068772, Chem. Abstr. 139:197493, 2 g; 12,3 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadieron trietilamina (3,4 ml; 2 eq) y piperazina (11 g; 10 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 120°C durante 4 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico [SCX-2; MeOH – 1 M NH₃/MeOH (1:0) → (0:1)] para obtener el compuesto del título en forma de sólido amarillo (1,8 g; rendimiento de 84%).

MS; (ES) m/z: 229,2 [MH⁺]. C₁₁H₈F₃NO₃S requiere 228.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,58 (s, 1 H), 7,89 (t, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 3,25 (m, 8H); 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 148**15 N-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil)fenil)-N-(metilsulfonil)metansulfonamida (E148)**

A una disolución agitada de 3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil)anilina (370 mg) y trietilamina (178 µl) en DCM (3 ml) se adicionó cloruro de metansulfonilo (33 µl). La mezcla se agitó durante 18 h, después se dividió en disolución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂; DCM-MeOH, (20:0) → (20:1)] para dar el compuesto del título (342 mg).

MS; (ES) m/z: 503 [MH⁺]. C₂₄H₃₀N₄O₄S₂ requiere 502.

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 8,33 (d, 1 H), 7,8-7,5 (m, 2 H), 7,42-7,30 (m, 5H), 7,09 (dd, 1 H), 3,52 (s, 6 H), 3,02 (bm, 4 H), 2,86 (t, 2H), 2,8-2,6 (m, 6 H) y 2,62 (s, 3 H).

Ejemplo 149**30 N-Metil-N-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil)fenil)acetamida (E149)**

Se disolvió una disolución de N-(3-(2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil)fenil)acetamida (50 mg) en THF (2,5 ml) y se adicionó hidruro de sodio (60% p/p dispersión en aceite, 0,005 g, 1 eq.) a 0°C. A los 5 minutos, se añadió yodometano (5 µl, 1,0 eq.) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 10 h, la disolución se dividió en agua (3 ml) y acetato de etilo (3 x 5 ml). Los extractos

orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano a diclorometano-metanol (98:2) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 61% (0,02 g).

5 MS: (ES) m/z : 403,4 $[MH^+]$. $C_{25}H_{31}ClNO_4$ requiere 402.

^1H -RMN (300 MHz, D_6 -DMSO) δ (ppm): 10,85 (bs, 1H), 8,79 (bs, 1H), 8-7 (bm, 16H), 3,8-3,0 (bm, 15H), 2,84 (bs, 3H), 1,79 (bs, 3H).

Ejemplo 150

10 **N-(1-Metiletil)-N'-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazinil]etil}fenil)urea (E150)**

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazinil]etil}anilina (D_6 , 30 mg), isocianato de isopropilo (10,2 μ l) usando tolueno (1 ml) como solvente de acuerdo con el Método E. Rendimiento: 23 mg.

MS: (ES) m/z : 432 $[MH^+]$. $C_{28}H_{33}N_5O$ requiere 431.

15 ^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,40 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,60 (t, 1 H), 7,3-7,2 (m, 3 H), 7,09 (d, 2 H), 6,99 (d, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 4,49 (d, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,18-2,83 (m, 12 H) y 1,2, (d, 6 H).

Ejemplo 151

20 **N-metil-N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazinil]etil}fenil)metansulfonamida (E151)**

Una muestra de sal de hidrocloruro de N-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)]-1-piperazinil]etil}fenil)metansulfonamida (E43, 25 mg) se dividió en disolución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar la base libre (18,5 mg) que se disolvió en THF (1,5 ml) y se enfrió hasta 0°C. A la disolución agitada se adicionó hidruro de sodio (60%, 5 mg). La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se agitó yodometano (5 μ l). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadieron más porciones de hidruro de sodio (60%, 5 mg) y yodometano (5 μ l). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 h, después se dividió en disolución acuosa de cloruro de amonio y DCM. La capa orgánica se lavó (agua), se secó (sulfato de sodio) y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna (SiO_2 ; DCM-MeOH, 97:3) para dar el compuesto del título (5 mg).

MS: (ES) m/z : 439 $[MH^+]$. $C_{24}H_{30}N_4O_2S$ requiere 438.

35 ^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,32 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,58 (t, 1 H),

7,30–7,20 (m, 3 H), 7,17 (s, 1 H), 7,10–7,00 (m, 3 H), 3,78 (t, 2 H), 3,37 (t, 2 H), 3,12 (m, 4 H), 2,87 (m, 2 H), 2,80 (m, 4 H), 2,72 (m, 2 H), 2,71 (s, 3 H) y 2,52 (quint., 2 H).

Ejemplo 152

1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-pirrolidinona (E152)

5 1-[3-(2-Hidroxietil)fenil]-2-pirrolidinona

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 15% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 2-(3-bromofenil)etanol y 2-pirrolidinona. La purificación se llevó a cabo por cromatografía "flash" en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo.

10 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,60 (s, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,30 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,40 (t, 2 H), 3,85 (m, 4H), 2,85 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,10 (q, 2H).

Metanosulfonato de 2-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]etilo

Se adicionó gota a gota cloruro de metansulfonilo (0,124 ml) a una disolución agitada de 1-[3-(2-hidroxietil)fenil]-2-pirrolidinona (0,30 g) y trietilamina (0,42 ml) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La disolución se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), ácido clorhídrico acuoso (1 N, 2 x 50 ml), una disolución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto

15 se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), ácido clorhídrico acuoso (1 N, 2 x 50 ml), una disolución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto

20 bruto se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano (50:50) para obtener el compuesto del título con un rendimiento de 93% (0,384 g).

25 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,60 (s, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,30 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,40 (t, 2 H), 3,85 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,85 (s, 3 H), 2,60 (t, 2H), 2,15 (q, 2H).

1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-pirrolidinona (E152)

Se adicionó N,N-disisopropiletilamina (0,23 ml) a una disolución de 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D3) (0,05 g) y metansulfonato de 2-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]etilo (0,071 g) en dimetilformamida (1 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta 100°C durante 18 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), una mezcla de agua y salmuera (1:1, 2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con metanol-acetato de

30 calentó hasta 100°C durante 18 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), una mezcla de agua y salmuera (1:1, 2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía "flash" en gel de sílice, eluyendo con metanol-acetato de

35 etilo (90:10) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 77% (0,07 g).

MS; (ES) m/z : 415,3 $[MH]^+$, 208,4 $[M+2H]^{2+}$. $C_{28}H_{30}N_4O$ requiere 414.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,37 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (bd, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,13 (bm, 2H), 2,9–2,75 (bm, 8H), 2,70 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,15 (q, 2H).

5 Ejemplo 153

5-(4-{2-[3-(1,1-Dióxido-2-Isotiazolidinil)fenil]etil}-1-piperazinil)-2-metilquinolina (E153)

A una disolución agitada de 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D8, 30 mg) en piridina (0,5 ml) se adicionó cloruro de 2-cloroetilsulfonilo (13 μ l). La mezcla se agitó durante 1 h, luego se concentró al vacío y se dividió en disolución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y DCM. La capa orgánica se lavó (agua), se secó (sulfato de sodio) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y se enfrió hasta 0°C con agitación. A la disolución agitada se adicionó hidruro de sodio (60%, 20 mg). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 4 días. La reacción se diluyó con agua y se concentró al vacío. El residuo se dividió en DCM y agua. La capa orgánica se lavó (agua), se secó (sulfato de sodio) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; EtOAc) para dar el compuesto del título (4,4 mg).

^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,38 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,35–7,07 (m, 6H), 3,34 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,73 (s, 3H) y 3,3–2,7 (m, 12H).

Ejemplo 154

N-(3-{2-[4-(7-Fluoro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)acetamida (E154)

2-Metil-5-(1-piperazinil)-7-fluoroquinolina

Se calentó una mezcla agitada de piperazina (20 g), carbonato de potasio (32 g), hidroccloruro de 5,7-difluoro-2-metilquinolina (documento WO2002034754, 20 g) y dimetilsulfóxido (390 ml) hasta 120°C durante 15 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo 6 veces con porciones de 500 ml de una mezcla de DCM-éter (15:85). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron (sulfato de sodio) y el disolvente se evaporó parcialmente al vacío. El precipitado formado durante la evaporación se filtró, se lavó con éter (50 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (4,7 g, 21%).

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,27 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,78 (dd, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,67 (s, 3H).

7-Fluoro-2-metil-5-{4-[2-(3-nitrofenil)etil]-1-piperazinil}quinolina

Se adicionó N,N-diisopropiletilamina (0,07 ml; 3 eq) a una disolución de 2-metil-5-(1-piperazinil)-7-fluoroquinolina (0,03 g; 1 eq) y metansulfonato de 2-(3-nitrofenil)etilo (D4) (0,033 g; 1,1 eq) en dimetilformamida (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C durante 10 horas. La disolución oscura se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (3 ml) y salmuera (1 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía "flash" en sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano a diclorometano-MeOH (98:2) para dar el compuesto del título con un rendimiento de 88% (0,04 g).

MS; (ES) m/z: 395,4 [MH]⁺. C₂₂H₂₃FN₄O₂ requiere 394.

3-{2-[4-(7-Fluoro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina

Se adicionó una disolución de 7-fluoro-2-metil-5-{4-[2-(3-nitrofenil)etil]-1-piperazinil}quinolina (0,046 g; 1 eq) en metanol (3 ml) gota a gota a una suspensión de hierro en polvo (0,04 g; 7 eq) y cloruro de amonio (0,04 g; 7 eq) en agua (3 ml). Los reaccionantes se calentaron a reflujo durante 8 horas, con cantidades adicionales de hierro en polvo (total 0,04 g; 7 eq) y cloruro de amonio (0,04 g; 7 eq) añadidas en 3 porciones durante la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró utilizando un filtro Millipore. El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (5 ml) y una disolución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (2 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, obteniendo así el compuesto del título con un rendimiento de 32% (0,012 g).

MS; (ES) m/z: 365,4 [MH]⁺. C₂₂H₂₅FN₄ requiere 364.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 6,85 (m, 2 H), 7,55 (m, 2 H), 6,45 (m, 2 H), 3,05 (bm, 4 H), 2,8-2,7 (bm, 7 H), 2,70 (s, 3 H).

N-(3-{2-[4-(7-Fluoro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)acetamida (E154)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 46% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas (Método B) partiendo de 3-{2-[4-(7-fluoro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina y cloruro de acetilo:

MS; (ES) m/z: 407,3 [MH]⁺. C₂₄H₂₈N₄O requiere 437.

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,48 (bs, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,52 (bs,

1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (bs, 1H), 7,45 (bd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,8–3,2 (bm, 10H), 3,06 (dd, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 155

2,2'-[(3-{2-[4-(7-cloro-2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)imino]-
5 bis(N,N-dimetilacetamida) (E155)

Se aisló el compuesto del título con un rendimiento de 16% según el procedimiento descrito para el Ejemplo 96.

MS: (ES) m/z: 552 [MH⁺]. C₃₀H₃₀ClN₆O₂ requiere 551.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9,17 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,90 (s, 1H),
10 7,61 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,39 (s, 4H), 3,81–
3,82–3,41 (d–t–t, 2–4–2), 3,55 (t, 2H), 3,16–3,03 (t, 2H), 3,01 (s, 3H).

Ejemplo 156

Hidrocloreto de 1-etil-3-{3-[2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil]fenil}-
2-imidazolidinona (E156)

15 A una disolución agitada de 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (Ejemplo 85, 50 mg) en DMF (1 ml) se adicionó hidruro de sodio (60%, 10 mg). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadió yodoetano (11 µl). La mezcla se agitó durante 90 minutos, después se diluyó con metanol (5 ml) y se purificó por cromatografía de intercambio iónico [SCX-2;
20 MeOH – (1 M NH₃/MeOH): (100:0) → (0:100)]. Los lavados de carácter básico se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna [SiO₂; ciclohexano–EtOAc–MeOH: (1:1:0)→(0:10:1)] y se convirtieron en la sal de clorhidrato de acuerdo con la descripción dada en el procedimiento general (D6) para dar el compuesto del título (49 mg).

25 MS: (ES) m/z: 444 [MH⁺]. C₂₇H₃₃N₅O requiere 443.

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 11,4 (m, 1H) 9,0 (d, 1H), 7,9 (m, 2H), 7,8 (d, 2 H), 7,5 (d, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,2 (t, 2 H), 6,9 (d, 1 H), 3,6 (m, 4 H), 3,6–3,3 (m, 10 H), 3,2–3,1 (m, 4 H), 3,0 (s, 3 H) y 1,2 (s, 3 H).

Ejemplo 157

30 Dihidrocloreto de 1-(1-metiletil)-3-{3-[2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil]fenil}-2-imidazolidinona (E157)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 156 utilizando 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (Ejemplo 85, 50 mg), DMF (1 ml), hidruro de
35 sodio (60%, 10 mg) y 2-yodopropano (13 µl). Rendimiento: 17 mg.

MS: (ES) m/z : 458 $[MH^+]$. $C_{28}H_{38}N_6O$ requiere 457.

^1H -RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 9,00 (d, 1H), 8,05–7,95 (m, 2 H), 7,85 (d, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,32 (dd, 1 H), 7,27 (t, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 4,05 (sext., 1 H), 4,85–4,70 (m, 4 H), 3,55–3,25 (m, 10 H), 3,15 (t, 2 H), 2,95 (s, 3 H) y 1,12 (d, 6 H).

Ejemplo 158

Dihidrocloruro de 1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-3-(4-piridinilmetil)-2-imidazolidinona (E158)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 156 utilizando 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (Ejemplo 85, 50 mg), DMF (1 ml), hidruro de sodio (80%, 14 mg) e hidrocloreuro de 4-clorometilpiridina (20 mg). Rendimiento: 19 mg.

MS: (ES) m/z : 507 $[MH^+]$. $C_{31}H_{34}N_6O$ requiere 506.

^1H -RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 9,00 (d, 1 H), 8,82 (d, 2 H), 8,02–7,95 (m, 2 H), 7,92–7,85 (m, 3 H), 7,60 (s, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 7,35 (t, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 3,92 (t, 2 H), 3,67 (t, 2 H), 3,58–3,30 (m, 10 H), 3,17 (m, 2 H) y 2,92 (s, 3 H).

Ejemplo 159

Dihidrocloruro de 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-3-(3-piridinilmetil)-2-imidazolidinona (E159)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 156 utilizando 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (Ejemplo 85, 50 mg), DMF (1 ml), hidruro de sodio (80%, 14 mg) e hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina (20 mg). Rendimiento: 20 mg.

MS: (ES) m/z : 507 $[MH^+]$. $C_{31}H_{34}N_6O$ requiere 506.

^1H -RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 8,98 (d, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,75 (m, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,05–7,95 (m, 2 H), 7,90–7,82 (m, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,35 (t, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,87 (t, 2 H), 3,71 (m, 2 H), 3,57–3,30 (m, 10 H), 3,20 (t, 2 H) y 2,95 (s, 3 H).

Ejemplo 160

1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)octahidro-2H-benzimidazol-2-ona (E160)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 100% de acuerdo con

el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-yodofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina y octahidro-2H-benzimidazol-2-ona.

MS: (ES/+) m/z: 470 [MH⁺]. C₂₉H₃₅N₅O requiere 469.

5 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,35-7,00 (m, 6H), 3,5 - 3,0 (m, 6H), 2,95-2,65 (m, 11H), 2,25 -1,30 (m, 8H).

Ejemplo 161

(S)-2-{3-[2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil]fenil}hexahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (E161)

10 (S)-Hexahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona

Se disolvieron (S)-2-(aminometil)pirrolidina (250 mg) y carbonildiimidazol (400 mg, 1,0 equiv.) en DCM (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía "flash" en columna (cartucho SPE, SiO₂), utilizando DCM-metanol (95:5) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de sólido incoloro (150 mg, rendimiento de 50%).

MS: (ES/+) m/z: 127 [MH⁺]. C₉H₁₀N₂O requiere 126.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,3 (br s, 1H), 3,7-3,8 (m, 1 H), 3,65-3,55 (m 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,00-1,70 (m, 3H), 1,40 (m, 1H).

20 2-(3-yodofenil)etanol

Se adicionó una disolución de borano (1 M, THF, 2,5 eq., 38,2 ml) gota a gota a una disolución agitada de ácido (3-yodofenil)acético (4,0 g) en THF (100 ml) enfriada hasta 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 3 h. La mezcla se vertió en disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (cartucho SPE, SiO₂), utilizando ciclohexano-acetato de etilo (70:30) como eluyente para obtener el compuesto del título (3,5 g, rendimiento de 92 %).

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,5-7 (m 5H), 4,0 (m, 2H), 2,9 (m, 2H).

Metansulfonato de 2-(3-yodofenil)etilo

Se adicionó gota a gota cloruro de metansulfonilo (1,5 ml, 1,2 eq.) a una disolución agitada de 2-(3-yodofenil)etanol (3,6 g) en diclorometano (100 ml) y diisopropiletilamina (3,6 ml, 1,5 equiv.) a 0°C. La disolución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa

de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó utilizando cromatografía en columna (cartucho de SiO₂) con DCM-ciclohexano (70:30) para obtener el compuesto del título (3,2 g, rendimiento de 45 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,58 (m, 2H), 7,25–7,0 (m, 2H), 4,48 (t, 2H), 3,0 (t, 3H).

5-{4-[2-(3-Yodofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina

Se adicionó N,N-diisopropiletilamina (1,7 ml; 1,5 eq) a una disolución de 2-metil-5-(1-piperazinil)quinolina (D3) (1,31 g; 0,9 eq) y metansulfonato de 2-(3-yodofenil)etilo (2,1 g) en dimetilformamida (20 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C durante 5 horas. La disolución oscura se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía de intercambio iónico (SCX-2), eluyendo con metanol-amoniaco/metanol (1 M), (1:0) a (0:1). Las fracciones combinadas de carácter básico se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (cartucho SPE, SiO₂) utilizando diclorometano-metanol (95:5) para obtener el compuesto del título (1,5 g, rendimiento de 60%).

MS; (ES) m/z: 457, 459 [MH]⁺. C₂₂H₂₄N₃ requiere 457.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1 H), 7,5 (d, 1H), 7,6–7,5 (m, 3H), 7,3–7,0 (m, 4H), 3,1 (m, 4H), 2,85–2,65 (m, 11H).

(S)-2-{3-[2-{4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil}etil]fenil}hexahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (E161)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 60% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-yodofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina y (S)-hexahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona.

MS: (ES/+) m/z: 456 [MH]⁺. C₂₉H₃₃N₅O requiere 455.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,68 (v br s, 1H), 8,82 (v br s, 1H), 7,88 (br s, 2H), 7,76 (br s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,34 (t, 3H), 7,00 (d, 1H), 4,10–3,0 (v br m, 17H), 2,86 (br s, 3H), 2,1–1,37 (m, 4H).

Ejemplo 162

(R)-2-{3-[2-{4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil}etil]fenil}hexahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (E162)

2-[[[3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil]fenil]amino]metil]-1-pirrolidincarboxilato de (R)-(1,1-dimetiletilo)

Se agitaron 3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}anilina (D6, 115 mg) y N-(ter-butoxicarbonil)-L-prolinal (1,2 equiv., 79 mg) en metanol (2 ml) hasta que la mezcla se volvió una disolución clara. A continuación se adicionó triacetoxiborhidruro de sodio (1,2 eq., 85 mg). Después de 24 h, la mezcla de reacción se cargó en un cartucho de intercambio iónico (SCX-2) y se eluyó con metanol seguido de amoníaco/metanol (1 M). Las fracciones combinadas de carácter básico se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (cartucho SPE, sílice) utilizando DCM-metanol (95:5) como eluyente para obtener el compuesto del título (70 mg, rendimiento de 40%).

10 MS: (ES/+) m/z: 530 [MH⁺]. C₃₂H₄₃N₅O₂ requiere 529.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,15-7,00 (m, 2H), 6,5 (br m, 3H), 4,00-2,90 (v br m, 20H) (m, 4H), 2,00-1,50 (vr b m, 13H).

15 (R)-2-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)hexahidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona (E162)

Se trató una disolución de (R)-(1,1-dimetiletil 2-[(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)amino]metil)-1-pirrolidincarboxilato en metanol con una disolución de cloruro de hidrógeno en éter (1 M). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, luego se concentró al vacío y después se cargó en un cartucho de intercambio iónico (SCX-2) y se eluyó con metanol seguido de amoníaco en metanol (1 M). Las fracciones combinadas de carácter básico se concentraron al vacío. El residuo (10 mg) se disolvió luego en DCM (1 ml) y se trató con trifosgeno (23 mg, 0,3 eq.), diisopropilamina (4 µl, 3 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h, luego se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa dirigida a masa para obtener el compuesto del título (3,1 mg).

25 MS: (ES/+) m/z: 456 [MH⁺]. C₂₈H₃₃N₅O requiere 455.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,20-7,35 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,5 (br m, 3H), 4,00-2,90 (v br m, 12H) 2,85 (s, 3H), 2,00-1,50 (m, 4H).

30 Ejemplo 163

5,5-Dimetil-1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E163)

4,4-Dimetil-2-imidazolidinona

Una disolución de (2-amino-1,1-dimetiletil)amina (1,0 g) y 1,1'-carbonilimidazol (1,9 g, 1,0 equiv.) en DCM (50 ml) se agitó durante 18 horas, luego se

concentró y se purificó utilizando cromatografía en columna (cartucho SPE, SiO_2) con DCM-metanol (95:5) como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de sólido incoloro (1,0 g, rendimiento de 83%).

MS: (ES/+) m/z: 115 [MH^+]. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ requiere 114.

5 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,5 (br s, 1H), 3,25 (s, 2H), 1,25 (s, 6H).

5,5-Dimetil-1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona (E163)

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 87% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método

10 A) partiendo de 5-{4-[2-(3-yodofenil)etil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina y 4,4-dimetil-2-imidazolidinona.

MS: (ES/+) m/z: 444 [MH^+]. $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$ requiere 443.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,89 (br s, 1H), 8,87 (br s, 1H), 7,92 (br s, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,4 (br s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,95 (d, 1H),
15 3,74 (dd, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,60-3,30 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 1,3 (s, 6H).

Ejemplo 164

(R o S) 1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]propil}fenil)-2-imidazolidinona (E164)

Se preparó 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]propil}fenil)-2-imidazolidinona racémica con un rendimiento de 41% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de
20 5-{4-[2-(3-bromofenil)propil]-1-piperazinil}-2-metilquinolina (D20) y 2-imidazolidinona.

El racemato se separó con HPLC preparativa quiral (columna Daicel Chiralcel
25 OD), eluyendo con n-hexano-etanol (60:40) para obtener el compuesto del título como el enantiómero que se eluye en primer lugar.

MS: (ES/+) m/z: 430 [MH^+]. $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$ requiere 428.

^1H -RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,62 (br s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 7,88 (br s, 2H), 7,75 (br s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-6,90 (m, 4H), 6,08 (br s, 1H), 3,90-2,70
30 (br m, 15H), 2,85 (br s, 3H), 1,22 (d, 3H).

Ejemplo 165

(S o R) 1-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]propil}fenil)-2-imidazolidinona (E165)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el
35 Ejemplo 164, y se aisló como el enantiómero que se eluye en segundo lugar.

MS: (ES/+) m/z: 430 [MH⁺]. C₂₆H₃₁N₅O requiere 429.

¹H-RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,62 (br s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 7,88 (br s, 2H), 7,75 (br s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50–6,90 (m, 4H), 6,08 (br s, 1H), 3,90–2,70 (br m, 15H), 2,85 (br s, 3H), 1,22 (d, 3H).

5 Ejemplo 166

N-(3-{3-[4-(2-Metil-quinolin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-fenil)-metansulfonamida (E166)

N-(3-Yodo-fenil)-metansulfonamida

A una disolución agitada de 3-yodoanilina (1,99 g, 9,1 mmol) en piridina anhidra (20 ml) a 0°C se adicionó anhídrido metansulfónico (1,92 g, 11 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla resultante se agitó mientras se calentaba de 0°C a temperatura ambiente, hasta que se había consumido toda la anilina. La piridina se eliminó al vacío. El residuo se dividió en diclorometano (100 ml) y disolución saturada acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio (100 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexano, 10% a 30%) para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (2,38 g, 89%).

Espectro de masa (API-): Hallado 296 ([M-H]⁺). C₇H₆INO₂S requiere 297.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 3,04 (3H, s), 6,42 (1H, br. s), 7,08 (1H, m), 7,22 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,56 (1H, s).

N-[3-(3-Oxo-propil)-fenil]-metansulfonamida

Se agitó una mezcla de N-(3-yodo-fenil)-metansulfonamida (2,4 g, 8 mmol), cloruro de tetra-n-butil-amonio (2,22 g, 8 mmol), alcohol alílico (0,7 g, 12 mmol), hidrógeno-carbonato de sodio (1,6 g, 19 mmol) y cloruro de paladio (II) (0,36 g, 1,8 mmol) en dimetilformamida anhidra (30 ml) a temperatura ambiente durante 48 h bajo argón. La mezcla se diluyó luego con ácido clorhídrico acuoso al 5% (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexano, 30% a 50%) para dar el compuesto del título en forma de aceite ámbar (1,1 g, 60%).

Espectro de masa (API-): hallado 226 ([M-H]⁺). C₁₆H₁₃NO₃S requiere 227.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 2,80 (2H, m), 2,96 (2H, t, J = 8 Hz), 3,01 (3H, s), 6,46 (1H, br. s), 7,00–7,10 (3H, m), 7,28 (1H, t, J = 8 Hz), 9,82 (1H, s).

N-(3-{3-[4-(2-Metil-quinolin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-fenil)-

metansulfonamida (E166)

El compuesto del título se preparó a partir de N-[3-(3-oxo-propil)-fenil]-metansulfonamida y 2-metil-5-(1-piperazini)quinolina (D3) de acuerdo con los métodos de la Descripción 4 y Descripción 5.

Espectro de masa (API-): hallado 437 ([M-H]⁺). C₂₄H₃₀N₄O₂S requiere 438.

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,91 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,71 (6H, m), 2,73 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,12 (4H, m), 6,30 (1H, br. s), 7,00-7,10 (4H, m), 7,26 (2H, m), 7,58 (1H, t, J = 8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8 Hz).

Ejemplo 167

4-(3-{2-[4-(2-Metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (E167)

15 El compuesto del título se obtuvo como una mezcla (85:15) con el regioisómero 2-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona según el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A), partiendo de 5-{4-[2-(3-yodofenil)etil]-1-piperazini}-2-metilquinolina y 1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

MS: (ES/+) m/z: 415 [MH⁺]. C₂₄H₂₈N₆O requiere 414.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,92 (bs, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 2,99 (br s, 4h), 2,85-2,6 (m, 10H), 2,58 (s, 4H).

20 Ejemplo 168

5-metil-2-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (E168)

25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 58% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-yodofenil)etil]-1-piperazini}-2-metilquinolina y 5-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona.

MS: (ES/+) m/z: 428 [MH⁺]. C₂₆H₂₈N₆O requiere 427.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,30 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,27-7,16 (m, 3H), 7,01-6,98 (m, 2H) 3,08 (m, 4H), 2,90-2,80 (m, 14H), 2,14 (s, 2H).

30 Ejemplo 169

2-(4-Fluoro-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazini]etil}fenil)-5-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona (E169)

35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 92% de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de amidas, ureas y carbamatos (Método A) partiendo de 5-{4-[2-(3-yodofenil)etil]-1-piperazini}-2-metilquinolina y 5-metil-

2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona.

MS: (ES/+) m/z : 446 [MH⁺]. C₂₆H₂₈FN₅O requiere 445.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,30 (d, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 3H), 7,50 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,0–6,4 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,88–2,64 (m, 11H), 2,13 (s, 2H).

Ejemplo 170

5-(4-(2-[3-(5,6-Dihidro-7H-Imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-Il)fenil]etil)-1-piperazinil)-2-metilquinolina (E170)

5,6-Dihidro-1H-Imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol

Se suspendió hidrobromuro de 2-hidrazino-2-imidazolina (200 mg) en ortoformato de etilo (2 ml) y se agitó a 150°C bajo irradiación con microondas durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, después se diluyó con metanol y se cargo en una columna de intercambio iónico (SCX-2) que se eluyó con metanol seguido de disolución de amoníaco-metanol (1 M). Las fracciones combinadas de carácter básico se concentraron al vacío y se purificaron usando cromatografía en columna [SiO₂; DCM-MeOH (90:10)] para obtener el compuesto del título en forma de sólido incoloro (60 mg, rendimiento de 60%).

MS: (ES/+) m/z : 112 [MH⁺]. C₄H₆N₄ requiere 111.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,95 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,95 (m, 4H).

5-(4-(2-[3-(5,6-Dihidro-7H-Imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol-7-Il)fenil]etil)-1-piperazinil)-2-metilquinolina (E170)

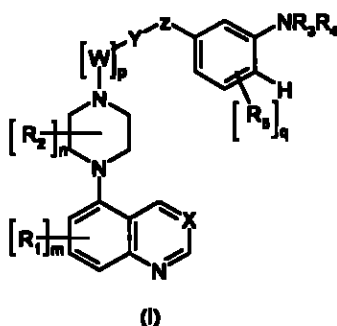
Se suspendieron 5-(4-(2-(3-yodofenil)etil)-1-piperazinil)-2-metilquinolina (59 mg), 5,6-dihidro-1H-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazol (50 mg, 3,5 equiv.), acetato de paladio (II) (9 mg, 0,3 equiv.) 2-(diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo (42 mg, 0,9 equiv.) y fosfato de potasio (97 mg, 3,5 equiv.) en DME y se agitaron a 150°C bajo irradiación con microondas durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se cargó en un cartucho de intercambio iónico (SCX-2) que se eluyó con metanol seguido de disolución de amoníaco-metanol (1 M). Las fracciones combinadas de carácter básico se concentraron al vacío y se purificaron utilizando cromatografía en columna [SiO₂; DCM-MeOH (90:10)] para obtener el compuesto del título en forma de sólido incoloro (13 mg, rendimiento de 26%).

MS: (ES/+) m/z : 440 [MH⁺]. C₂₆H₂₈N₇ requiere 439.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,40 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,6–7,5 (m, 2H), 7,35–7,20 (m, 3H), 7,1 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,0–2,7 (m, 11H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

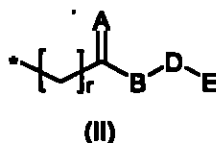


5

en la que:

- R_1 es halógeno, ciano, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} o haloalquilo C_{1-8} ;
- m es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- X es N o CH;
- R_2 es halógeno, ciano, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} o haloalquilo C_{1-8} ;
- n es 0, 1 ó 2;
- W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{alquilo } C_{1-8})-$ o $-\text{C}(\text{alquilo } C_{1-8})(\text{alquilo } C_{1-8})-$;
- p es 0, 1, 2 ó 3;
- Y y Z juntos forman un grupo cicloalquileno C_{3-7} , o Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{alquilo } C_{1-8})-$ o $-\text{C}(\text{alquilo } C_{1-8})(\text{alquilo } C_{1-8})-$ y Z es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHOH}-$, $-\text{CHR}_6-$ o $-\text{CR}_6\text{R}_7-$ (en el que R_6 y R_7 son independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-8} o alcoxi C_{1-8});
- R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquil C_{1-8} sulfonilo o un grupo que tiene la fórmula (II):

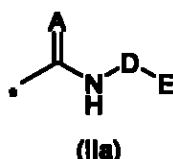
20



en la que

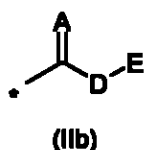
- r es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- A es oxígeno o azufre;

- B es un enlace simple o $-NR_4-$ (en el que R_4 es hidrógeno, arilo o alquilo C_{1-6} , en el que el arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , CF_3 , ciano, hidroxil, alcanolio C_{1-6} y alcoxi C_{1-6});
- 5 • D es $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_tO-$ o $-O(CH_2)_t-$, en el que t es 0, 1, 2, 3 ó 4; y
- E es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxil, oxo, alquilo C_{1-6} , ciano, CF_3 , OCF_3 , alcoxi C_{1-6} y alcanolio C_{1-6}), arilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados
- 10 entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , CF_3 , ciano, hidroxil, alcanolio C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}), o E es $-NR_9R_{10}$, en el que R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , CF_3 , ciano, hidroxil, alcanolio C_{1-6} y alcoxi C_{1-6});
- 15 • o R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están acoplados R_3 y R_4 , forman un grupo heterocíclico de 3–7 miembros monocíclico o un grupo heterocíclico de 8–11 miembros bicíclico, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , ciano, CF_3 , alcoxi C_{1-6} , alcanolio C_{1-6} , arilo y arilalquilo C_{1-6} (en el que el arilo y el arilalquilo C_{1-6} están
- 20 además opcionalmente sustituidos por uno o más de halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , ciano, CF_3 , alcoxi C_{1-6} o alcanolio C_{1-6}); y
- R_8 es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; y
- q es 0, 1, 2, 3 ó 4.
- 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 0, o n
- 25 es 1 y R_2 es alquilo C_{1-6} .
- 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o o con la reivindicación 2, en el que p es 0.
- 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en el que Y y Z son independientemente $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ o $-CH(OH)-$.
- 30 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–4, en el que la fórmula (II) es:



- en la que A es oxígeno o azufre, D es $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_tO-$ o $-O(CH_2)_t-$, en el que t es 0, 1, 2, 3 ó 4 y E es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-8} , ciano, CF_3 , OCF_3 , alcoxi C_{1-8} y alcanilo C_{1-8}), o arilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-8} , CF_3 , ciano, hidroxilo, alcanilo C_{1-8} , y alcoxi C_{1-8});

o



- en la que A es oxígeno o azufre, D es $-(CH_2)_t-$, $-(CH_2)_tO-$ o $-O(CH_2)_t-$, en el que t es 0, 1, 2, 3 ó 4 y E es alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-8} , ciano, CF_3 , OCF_3 , alcoxi C_{1-8} y alcanilo C_{1-8}), o arilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-8} , CF_3 , ciano, hidroxilo, alcanilo C_{1-8} y C_{1-8} alcoxi).

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que E es un anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros, en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo es opcionalmente reemplazado por un heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, halógeno, alquilo C_{1-8} , CF_3 , ciano, hidroxilo, alcanilo C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} ; o E es un anillo aromático bicíclico de 9 a 10 miembros, en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo es opcionalmente reemplazado por un heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre oxo, halógeno, alquilo C_{1-8} , CF_3 , ciano, hidroxilo, alcanilo C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} .

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5,

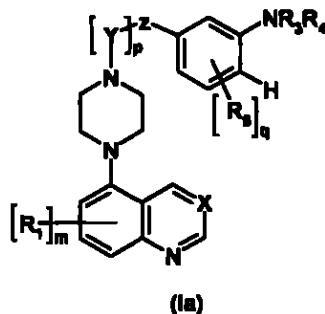
en el que E es metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, isobutilamina, sec-butilamina, tert-butilamina, pentilamina, neopentilamina, sec-pentilamina, n-pentilamina, isopentilamina, tert-pentilamina, hexilamina; dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, dibutilamina, diisobutilamina, disec-butilamina, ditert-butilamina, dipentilamina, dineopentilamina, dihexilamina, butilmetilamino, isopropilmetilamino, etilisopropilamino, etilmetilamino; un monoarilamino tal como anilino; o un mono alquilo C₁₋₆-monoarilamino.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al que están acoplados R₃ y R₄, forman un grupo heterocíclico de 4-6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, CF₃, alcoxi C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo y arilalquilo C₁₋₆ (en el que el arilo y el arilalquilo C₁₋₆ son además opcionalmente sustituidos por uno o más de halógeno, oxo, alquilo C₁₋₆, ciano, CF₃, alcoxi C₁₋₆ o alcanilo C₁₋₆); o R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al que están acoplados R₂ y R₃, forman un grupo heterocíclico de 8-10 miembros bicíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, CF₃, alcoxi C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, arilo y arilalquilo C₁₋₆ (en el que el arilo y el arilalquilo C₁₋₆ son además opcionalmente sustituidos por uno o más de halógeno, oxo, alquilo C₁₋₆, ciano, CF₃, alcoxi C₁₋₆ o alcanilo C₁₋₆).

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula general (Ia):

en la que:

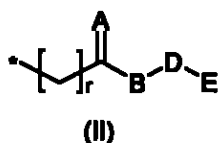
- R₁ es halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o haloal-



quilo C₁₋₆:

- m es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- X es N o CH;
- p es 1, 2, 3 ó 4;
- Y es -CH₂-, -CH(alquilo C₁₋₆)- o -C(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆)-;

- Z es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHOH}-$, $-\text{CHR}_6-$ o $-\text{CR}_6\text{R}_7-$, en el que R_6 y R_7 son independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;
- R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilo o un grupo que tiene la fórmula (II):



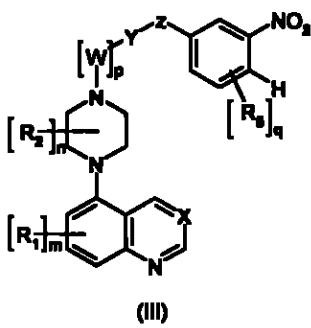
5

en la que:

- r es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 - A es oxígeno o azufre;
 - B es un enlace simple o $-\text{NR}_8-$ en el que R_8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , CF_3 , clano, hidroxil, alcanilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;
 - D es $-(\text{CH}_2)_t-$, $-(\text{CH}_2)_t\text{O}-$ o $-\text{O}(\text{CH}_2)_t-$, en el que t es 0, 1, 2, 3 ó 4; y
 - E es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxil, oxo, alquilo C_{1-6} , ciano, CF_3 , OCF_3 , alcoxi C_{1-6} o alcanilo C_{1-6}), o arilo (opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , CF_3 , clano, hidroxil, alcanilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}); o E es $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ (en el que R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , CF_3 , clano, hidroxil, alcanilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6});
 - o R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están acoplados R_3 y R_4 , se combinan para formar un grupo heterocíclico de 3-7 miembros monocíclico (opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan entre halógeno, oxo, alquilo C_{1-6} , clano, CF_3 , alcoxi C_{1-6} y alcanilo C_{1-6});
 - R_6 es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; y
 - q es 0, 1, 2, 3 ó 4.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:
- 30 3-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1 piperazini]etil}fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona;

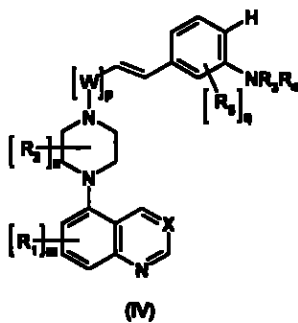
- *N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-*N*-fenilurea;
 - *N*-[2-(metiloxi)fenil]-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)urea;
 - 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-
- 5 Imidazolidinona;
- 2,4-dimetil-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 - *N*-(3-{1-hidroxi-2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- 10
- 2-fluoro-*N*-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)benzamida;
 - 3-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]propil}fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona;
 - 3-(3-{2-[(2*R*)-2-metil-4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-
- 15 1,3-oxazolidin-2-ona;
- 1-metil-3-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona;
 - 1-(4-fluoro-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona;
- 20
- 3-(4-fluoro-3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona;
 - 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2,4-imidazolidindiona;
 - 1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-dihidro-2*H*-
- 25 imidazol-2-ona;
- 1-metil-3-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona;
 - 4,4-dimetil-1-(3-{2-[4-(2-metil-5-quinolinil)-1-piperazinil]etil}fenil)-2-imidazolidinona;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende:
- (a) convertir un compuesto de fórmula (III):

130



en la que R_1 , m , X , R_2 , n , W , p , Y , Z , R_5 y q son tal como se definió en la reivindicación 1; o

(b) para un compuesto de fórmula (I)

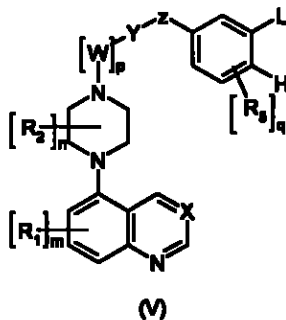


5 en la que Y y Z forman un grupo ciclopropileno, convertir un compuesto de fórmula (IV):

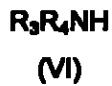
en la que R_1 , m , X , R_2 , n , W , p , R_3 , R_4 y R_5 y q son tal como se definió en la reivindicación 1; o

(c) someter a reacción un compuesto de fórmula (V):

10

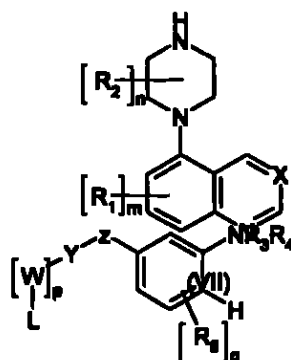


en la que R_1 , m , X , R_2 , n , W , p , Y , Z , R_5 y q son tal como se definió en la reivindicación 1, y L es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (VI):



en la que R_3 y R_4 son tal como se definió en la reivindicación 1; o

(d) someter a reacción un compuesto de fórmula (VII):

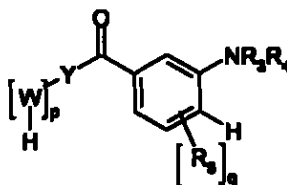


(VII)

5 en la que R_1 , m , X , R_2 y n son tal como se definió en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (VII):

10 en la que W , p , Y , Z , R_3 , q , R_4 son tal como se definió en la reivindicación 1 y L es un grupo saliente; o

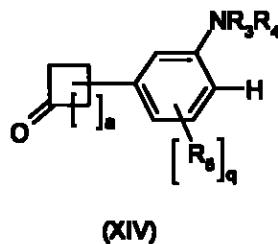
(e) para un compuesto de fórmula (I), en la que Z es $-\text{CH}(\text{OH})$, someter a reacción un compuesto de fórmula (VII) tal como se definió en la etapa (d) con un compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

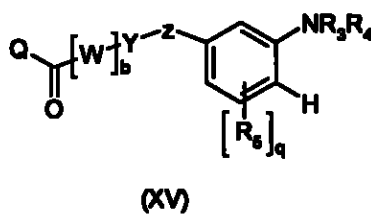
15 en la que W , p , Y , Z , R_3 , q , R_4 son tal como se definió en la reivindicación 1; o

(f) para un compuesto de fórmula (I), en la que Y y Z forman un grupo cicloalqueno C_{2-7} , someter a reacción un compuesto de fórmula (VII) tal como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (XIV):



en la que R_6 , R_2 , R_3 y q son tal como se definió en la reivindicación 1 y a es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(g) para un compuesto de fórmula (I), en la que el grupo W o Y acoplado al nitrógeno en el grupo piperazina de la fórmula (I) es CH_2 o CH (alquilo C_{1-6}), someter a reacción un compuesto de fórmula (VII) tal como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (XV):



en la que R_3 , R_4 , R_5 , q , Z , Y y W son tal como se definió en la reivindicación 1 y b es 0, 1 ó 2 y Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} :

y a partir de allí opcionalmente para cualquiera de las etapas (a) a (g):

- eliminar cualquier grupo protector y/o
- convertir un compuesto de fórmula (I) a otro compuesto de fórmula (I)

y/o

- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–10 para uso como una sustancia terapéutica.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–10 para uso en el tratamiento de una enfermedad del SNC.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la enfermedad es depresión o ansiedad.

15. Un método de tratamiento de una enfermedad del SNC en un mamífero, incluyendo seres humanos, que comprende administrar a la víctima una cantidad terapéuticamente segura y eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las re-

vindicaciones 1–10.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la enfermedad es depresión o ansiedad.

5 17. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–10 en la elaboración de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad del SNC.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la enfermedad es depresión o ansiedad.

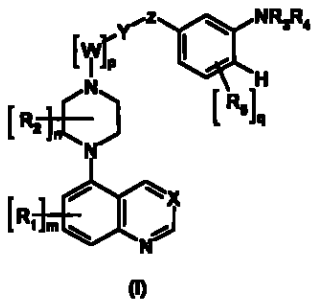
10 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–10 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 20. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica tal como se definió en la reivindicación 19, comprendiendo el procedimiento mezclar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–10 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

Derivados de quinolina y quinazolina que tienen afinidad hacia receptores del tipo 5HT1

Se proveen compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que R₁, m, X, R₂, n, W, p, Y, Z, R₃, R₄, R₅ y q poseen los significados definidos en la descripción. También se revelan métodos de preparación y usos de los mismos en terapia, particularmente para enfermedades del SNC tales como depresión o ansiedad.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference APV-PB60403	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/008000	International filing date (day/month/year) 15/07/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18/07/2003
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/008000

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/38 C07D413/12 C07D409/12 C07D401/12 C07D417/12
C07D405/12 A61K31/4709

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

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, 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.
A	WO 01/32626 A1 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.; GASTER, LARAMIE, MARY; HEIGHTMAN, THOMAS, DA) 10 May 2001 (2001-05-10) claims 1-15	1-20
A	WO 99/31086 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC; GASTER, LARAMIE, MARY) 24 June 1999 (1999-06-24) page 1 - page 7	1-20
A	WO 97/36893 A1 (DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V; FEENSTRA, ROELOF, WILLEM; KRUSE, CO) 9 October 1997 (1997-10-09) page 1 - page 5	1-20
A	EP 0 900 792 A1 (DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V) 10 March 1999 (1999-03-10) page 3 - page 6	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *T* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2005

Date of mailing of the international search report

01/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/008000

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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 claims 15,16 are 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 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008000

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0132626	A1	10-05-2001	AT 286883 T 15-01-2005
			AU 1028601 A 14-05-2001
			EP 1228043 A1 07-08-2002
			JP 2003513075 T 08-04-2003
WO 9931086	A1	24-06-1999	CA 2313125 A1 24-06-1999
			EP 1047691 A1 02-11-2000
			JP 2002508366 T 19-03-2002
WO 9736893	A1	09-10-1997	AU 708053 B2 29-07-1999
			AU 2029497 A 22-10-1997
			BR 9708389 A 04-01-2000
			CA 2250347 A1 09-10-1997
			CN 1215400 A ,B 28-04-1999
			CZ 9803068 A3 13-01-1999
			EP 0889889 A1 13-01-1999
			HU 9902471 A2 28-03-2000
			JP 2000507949 T 27-06-2000
			KR 2000005412 A 25-01-2000
			NO 984533 A 02-11-1998
			NZ 331860 A 28-04-2000
			PL 329123 A1 15-03-1999
			RU 2178414 C2 20-01-2002
			SK 133198 A3 11-02-1999
			TR 9801942 T2 21-08-2000
			TW 422846 B 21-02-2001
			US 6225312 B1 01-05-2001
			ZA 9702639 A 02-10-1997
EP 0900792	A1	10-03-1999	AT 253058 T 15-11-2003
			CA 2246126 A1 02-03-1999
			DE 69819266 D1 04-12-2003
			DE 69819266 T2 29-07-2004
			JP 11147871 A 02-06-1999
			US 6214829 B1 10-04-2001

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicación: 06002051 00000000 Folios: 268
Fecha (AMB) 2006-01-12 09:17:03
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION PCT MODELO DE UTILIDAD () ()

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente () (X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. () (X)
- Descripción de la invención. () (X)
- Dibujos de ser estos pertinentes. () (X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas () (X)

COMPLETA (X) 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

Fecha

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	6 2051
	Solicitud internacional	EP2004/008000
	Fecha inicio fase nacional	18/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3151

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:

1. 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 Unica No.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 17 MAR 2006
jramos